

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2012
par :**

Mr MOREL Paul
né le 25 mars 1985 à Rouen (76)

**LES PRINCIPAUX AGENTS VIRAUX RESPONSABLES DES
GASTROENTÉRITES AIGUËS EN FRANCE : PRÉSENTATION, PRISE EN
CHARGE ET IMPORTANCE SANITAIRE.**

JURY :

Président du jury :

- Dr Malika SKIBA, MCU HDR Laboratoire de Pharmacie Galénique

Membres du jury :

- Dr Frédéric BOUNOURE, MCU PH Laboratoire de Pharmacie Galénique
- Mr Loic RAMBAUD, Département Santé Environnement, InVS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET – H. PIGUET –
C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : M M. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-
GUITRANCOURT -M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J.
DALION -P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J.
HEMET -B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph LAURET -
M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS -
H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF
- TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER – L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biochimie Moléculaire
M. Jacques BENICHO	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie

M. Jean-Francois CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. Francois CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean -Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéphan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine interne - Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joel LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie

M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. Eric MALLET(Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loic MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-Francois MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Virologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. Francois PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adulte
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie

M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Francois TRON (Surnombre)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES:

Mme Noelle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy BELLIN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moise COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie – Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joel LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-Francois MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Thierry KEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	UFR	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE:

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loic FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON (MCU-PH)	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. Francois ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU – PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie Analytique

Mme Marie-Laure GROULT
M. Hervé HUE
Mme Hong LU
Mme Sabine MENAGER
Mme Christelle MONTEIL
M. Paul MULDER
M. Mohamed SKIBA
Mme Malika SKIBA
Mme Christine THARASSE
M. Rémi VARIN (MCU-PH)
M. Frédéric ZIEGLER

Botanique
Biophysique et Mathématiques
Biologie
Chimie Organique
Toxicologie
Sciences du médicament
Pharmacie Galénique
Pharmacie Galénique
Chimie thérapeutique
Pharmacie Hospitalière
Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE :

Mme Sandrine PANCHOU

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ :

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI

Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

M. Bérénice COQUEREL

Chimie Analytique

M. Johann PELTIER

Microbiologie

PROFESSEURS:

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS:

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THAN	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS:

M. Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

CHEF DES DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hopital Charles Nicolle

HB - Hopital de Bois Guillaume

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

<p>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</p>

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loic FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie Madame Skiba qui nous fait l'honneur de présider ce jury.

Je tiens à remercier particulièrement M. Frédéric Bounoure pour son aide précieuse, son investissement et ses conseils dans la réalisation de ce travail et pour sa grande disponibilité.

Je remercie M. Rambaud pour sa participation à ce jury de thèse, j'espère que cette thèse sera d'une utilité pour l'Invs dans ses travaux.

Je remercie Alice Lahure pour sa collaboration à ce travail de thèse.

Je remercie les équipes de la pharmacie de la vatine à Mont Saint Aignan, de la pharmacie Chrétien à Bonsecours, de la pharmacie Lapourré à Isneauville et de la pharmacie aux vipères d'or à Bihorel pour leur participation à l'étude qui a alimenté cette thèse.

Je remercie Laurent et Dorothee pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans la réalisation de ce travail, pour leur soutien et tous ces moments d'amitié partagés.

Je remercie mes parents et ma famille pour leur réconfort et pour leur soutien tout au long de mes études.

Je remercie également tous mes amis pour tous ces bons moments passés et les nombreux souvenirs accumulés, notamment pendant les années d'études. Que ces liens fidèles perdurent.

Merci à Claire pour son soutien, sa présence et ses encouragements.

Table des matières

I.	INTRODUCTION.....	15
II.	DIARRHEE AIGUE D'ORIGINE INFECTIEUSE	16
II.1	Définition.....	16
II.2	Mécanismes	16
II.3	Les agents viraux responsables de GEA.....	17
II.4	Autres étiologies de Gastro-entérites.....	27
II.5	Epidémiologie.....	32
II.6	Les examens complémentaires	34
II.7	Les Recommandations de Traitement des GEA (33)	34
III.	ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE	40
III.1	Objectifs.....	40
III.2	Matériel et méthode	40
III.3	Résultats.....	46
IV.	DISCUSSION	63
V.	CONCLUSION	66
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
VII.	RESUME.....	71

I. INTRODUCTION

La gastro-entérite aiguë (GEA) est une pathologie dont l'incidence en France est estimée à un épisode par personne et par an. (1) Environ 80 % des patients guérissent en moins de trois jours, ce qui explique que seulement 8 % des malades consultent un médecin pour ce trouble, la plupart du temps bénin. (2)

En France, la surveillance des cas de gastro-entérites aiguës, est assurée par le Réseau Sentinelle à partir d'un échantillon de médecins volontaires et par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) à partir de données de l'Assurance maladie. Le réseau Sentinelle permet au niveau national un suivi fiable de l'épidémiologie pour laquelle on observe chaque année un pic épidémique en hiver caractérisé par des étiologies essentiellement virales.

Parallèlement, l'InVS assure une surveillance du nombre de cas de GEA à partir de la base de données des médicaments remboursés par l'assurance Maladie. L'estimation du nombre de cas de GEA se fait alors par l'exploitation de ces données via un algorithme basé sur un ensemble de critères discriminant les prescriptions de GEA des autres prescriptions. Cet indicateur est également utilisé afin d'étudier le lien qui peut exister entre la qualité de l'eau distribuée par le réseau public et l'apparition de cas de GEA. (3)

La problématique rencontrée est que les gastro-entérites ont des origines variées, impliquant différents agents infectieux pouvant se traduire par des symptômes variés, que leur traitement est essentiellement symptomatique et qu'il n'existe pas de traitement spécifique à la GEA.

Le principe de leur détection doit donc reposer sur un algorithme détectant les prescriptions d'un traitement non spécifique, visant à soigner des troubles d'étiologies variées.

La performance de l'indicateur semble donc dépendante des modalités de prise en charge de symptômes exprimés par un malade, symptômes pouvant eux même varier en fonction des agents responsables de gastro-entérites.

La question d'éventuelles fluctuations de performance de l'indicateur se pose alors. Ces fluctuations peuvent être liées aux agents infectieux qui en sont responsables, aux traitements médicamenteux utilisés ou à des particularités saisonnières comme la survenue d'épidémies.

Ce travail vise à présenter les principaux agents viraux de GEA, leur épidémiologie et à connaître les modalités de leur prise en charge, notamment lors du pic épidémique hivernal.

Grâce à une enquête de terrain réalisée en pharmacie d'officine, ce travail a également pour objectif de caractériser le comportement de l'indicateur de l'InVS face à une épidémie d'origine virale.

II. DIARRHÉE AIGUE D'ORIGINE INFECTIEUSE

II.1 Définition

La gastro-entérite aiguë se définit comme une inflammation, une infection simultanée de la muqueuse intestinale et de l'estomac.

D'origine principalement infectieuse, elle se caractérise par l'apparition brutale de selles trop liquides et abondantes, et/ou de vomissement au moins trois fois par 24 heures, mais persistant moins de sept jours. (4)

II.2 Mécanismes

Trois mécanismes expliquent les diarrhées infectieuses :

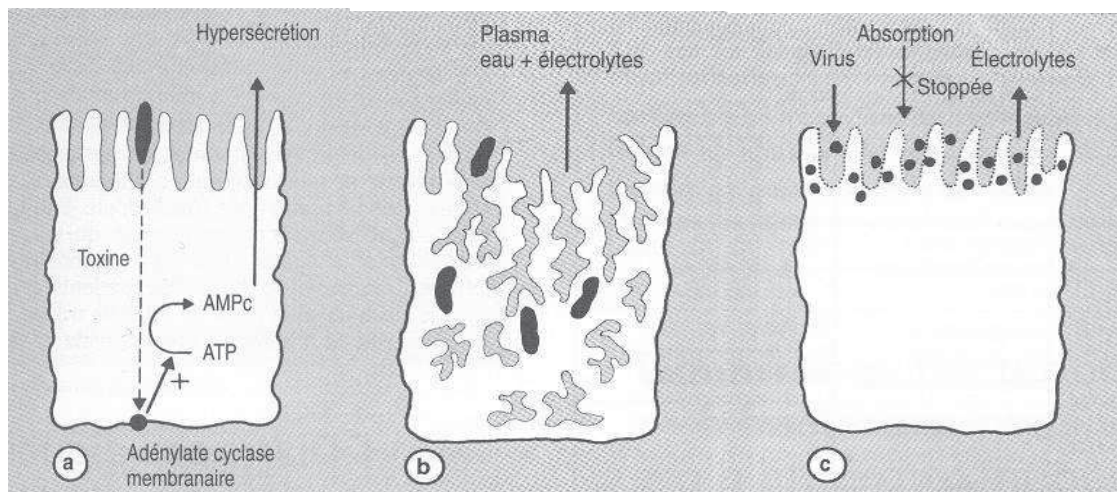


Figure 1: Mode toxinique (a), mode invasif (b), mode viral (c).

Dans le mode toxinique, le micro-organisme se fixe à la surface de la cellule et y sécrète une entérotoxine. Celle-ci stimule l'adénylate cyclase membranaire et entraîne une sécrétion d'eau et d'électrolytes. La diarrhée est alors de type hydro-électrolytique cholériforme.

Dans le mode invasif, il y a invasion et destruction de l'entérocyte par un germe ou un parasite conduisant à une réaction inflammatoire intense. La diarrhée est alors associée à la présence de sang et de glaires dans les selles. C'est le syndrome dysentérique.

Dans le mode viral, le virus détruit la bordure en brosse entérocytaire, provoquant alors une malabsorption et l'apparition d'une diarrhée.

II.3 Les agents viraux responsables de GEA

Plusieurs agents biologiques sont responsables de GEA : les virus, les bactéries et les parasites.

Les virus représentent l'étiologie la plus fréquente dans les pays développés, comme la France, où ils sont à l'origine de 75% des cas. (5)

En France, les rotavirus sont à l'origine de plus de la moitié des gastro-entérites sévères. Les calicivirus, et plus spécifiquement les norovirus sont des agents majeurs de gastro-entérites communautaires de sévérité modéré et d'épidémies d'origine hydriques ou alimentaires. Les adénovirus et les astrovirus restent minoritaires, en dehors d'une immunodépression sous-jacente. Les co-infections par plusieurs virus sont fréquentes (5 à 15 % des cas). (6)

Type de virus	Répartition	Incubation	Tableau clinique	Durée
Rotavirus (virus à ARN)	Première cause de diarrhée aiguë virale chez l'enfant (surtout de 6 à 24 mois) ; adultes moins souvent atteints Trois groupes : A (enfants ++), B et C responsables des infections humaines Transmission sur le mode orofécal, donc alimentaire et manuportage Contamination interhumaine : entre enfants et de l'enfant à l'entourage adulte ; transmission nosocomiale possible ; contamination rare par l'eau Distribution mondiale ; expression hivernale sous les pays tempérés	1 à 3 j	Diarrhée d'intensité variable Typiquement : gastroentérite débutant par des vomissements 2 à 36 h avant la diarrhée qui est souvent profuse avec fièvre Symptomatologie respiratoire inconsistante	4 à 7 j
Virus Norwalk, Norwalk-like et calicivirus (virus à ARN)	Virus ubiquitaire et persistant dans l'environnement : distribution mondiale Surtout les adultes et les grands enfants Epidémies fréquentes dans les collectivités Contamination : aliments souillés (possible aussi par l'eau) - interhumaine	1 à 3 j	Diarrhée hydrique Vomissements parfois au premier plan Fièvre (ou syndrome pseudogrippal)	1 à 2 j
Adénovirus entériques (virus à ADN)	Distribution mondiale Deuxième cause de diarrhée aiguë virale chez l'enfant (virus qui représente 1 à 8 % des diarrhées dans les pays industrialisés, 2 à 31 % dans les pays en voie de développement) Atteinte plus rare chez l'adulte	8 à 10 j	Diarrhées hydriques, vomissements Fièvre peu élevée durant 2 à 3 j Possibles signes respiratoires	5 j à plus de 2 semaines
Astrovirus (virus à ARN)	Atteinte surtout des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans Petites épidémies dans les collectivités de personnes âgées	1 à 4 j	Diarrhées de type osmotique surtout Vomissements et fièvre inconstants	2 à 4 j
Torovirus (virus à ARN)	Petites épidémies chez des enfants hospitalisés (virus récemment décrit)	--	Diarrhées hydriques	--

ARN : acide ribonucléique ; ADN : acide désoxyribonucléique.

Tableau 1 : GEA d'origines virales (7)

II.3.1 Rotavirus

Découvert en 1973, le rotavirus est le principal agent pathogène responsable des diarrhées sévères chez les nourrissons et les jeunes enfants dans le monde. Tous les enfants sont infectés avant l'âge de deux ou trois ans y compris dans les pays développés aux bonnes conditions d'hygiène. Malgré l'efficacité de la réhydratation orale, le rotavirus reste responsable de nombreux cas de décès par déshydratation. L'étude REVEAL menée en 2008 estime à 13 ou 14 par an le nombre de ces décès. (8)

Le rotavirus entraîne 25 % de la mortalité par diarrhée dans le monde, soit 352 000 à 592 000 morts par an, dont 80 % dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés, l'infection est moins grave, évaluée entre 20 et 40 décès par an aux États-Unis. Le rotavirus provoque une épidémie hivernale d'un coût socioéconomique important, responsable de 50 à 60 % des hospitalisations en pédiatrie pour diarrhée aiguë. (9)

→ Découverte et structure moléculaire

Les rotavirus sont de petits virus non enveloppés à ARN segmenté, découverts par Ruth Bishop en 1973. (10) Observables en microscopie électronique dans les selles des enfants infectés, ils sont reconnaissables à leur aspect en rayon de roue, d'où leur nom. Cet aspect est dû à leur structure constituée d'une capside de forme icosaédrique hérissée de spicules antigéniques.

Parmi les protéines structurales du virion, trois sont particulièrement importantes sur le plan antigénique : **VP7**, **VP6** et **VP4**. (6)

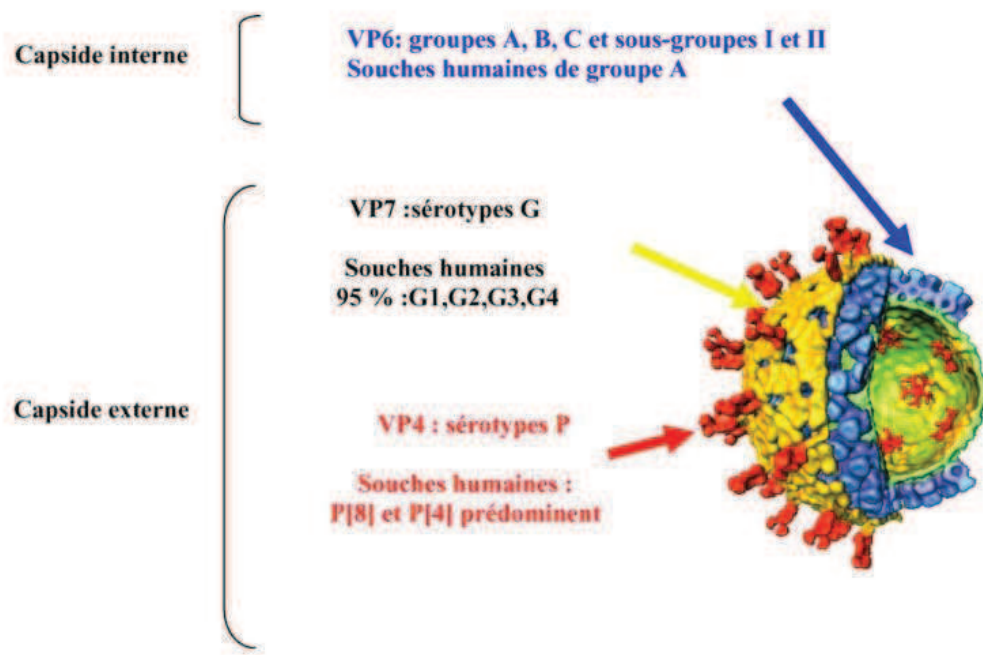


Figure 2 : Structure du rotavirus (9)

La protéine majeure de la capside interne, **VP6**, porte les déterminants antigéniques définissant les sept sérogroupes (A à G). La plupart des souches animales et humaines appartiennent au groupe A. Des souches du groupe B ont été associées à des épidémies de gastro-entérites chez des adultes en Chine et des souches du groupe C sont isolées sporadiquement sur tous les continents.

La protéine VP6 possède également une spécificité de sous-groupe (I et II) au sein des rotavirus humains de groupe A. C'est elle aussi qui est détectée par la plupart des tests diagnostiques.

Les protéines **VP4** et **VP7**, qui se situent sur la capside externe, portent les antigènes de type permettant de définir les sérotypes P et G.

L'analyse moléculaire des segments de génome 4 (codant VP4) et 9 (codant VP7) permet de classer les souches en génotypes plutôt qu'en sérotypes. On distingue ainsi 20 génotypes P et 14 génotypes G. La combinaison des génotypes G et P peut théoriquement donner naissance à plus de cent génotypes par réassortiment génétique entre les segments 4 et 9 du génome. En pratique, dix génotypes G et 9 génotypes P peuvent infecter l'homme.

Parmi les rotavirus du groupe A, les génotypes G1-G4 et G9 sont à l'origine de 90 % des gastro-entérites.

Les protéines G et P entraînent la formation d'anticorps neutralisants impliqués dans la protection contre la maladie. Même s'il est vraisemblable qu'il existe une protection hétérotypique (contre un sérotype différent), un enfant sera d'autant plus protégé contre la maladie provoquée par un génotype particulier s'il a déjà été exposé avec ce génotype. Ainsi, les protéines de capside externe VP4 et VP7 ont été très étudiées pour le développement de vaccin. Un vaccin antirotavirus idéal doit contenir les sérotypes G et P avec lesquels un enfant risque d'être exposé.

→ **Prévalence, épidémiologie et symptomatologie**

Les épidémies de gastro-entérites à rotavirus représentent un problème de santé publique important dans le monde, y compris au sein de l'Union européenne où elles constituent la première cause d'hospitalisation chez les enfants de moins de cinq ans. Chaque année, le rotavirus serait à l'origine de 111 millions d'épisodes de diarrhées dans le monde, suscitant 25 millions de consultations, 2 millions d'hospitalisations et provoquant le décès de 600 000 enfants de moins de 5 ans. (11) En France, même si, par rapport aux pays en voie de développement, la mortalité est moins dramatique en raison d'un meilleur état nutritionnel et d'un accès aux soins plus aisé, on estime chaque année à 300 000 le nombre d'épisodes de GEA qui surviennent chez les enfants de moins de 5 ans dont 160 000 diarrhées sévères entraînant 13 à 14 décès annuels. Ces infections à rotavirus sont à l'origine chaque année de 138 000 consultations en ville et de 18 000 hospitalisations. (8)

L'infection évolue sur un mode épidémique sous forme d'épidémies hivernales, typiquement de novembre à mars avec un pic à la saison froide. (Figure 3)

Elles touchent surtout les plus jeunes, principalement dans les petites collectivités (crèches, services de pédiatrie), l'infection est acquise très tôt dans l'enfance et la séroprévalence atteint 100 % à trois ans. (6)

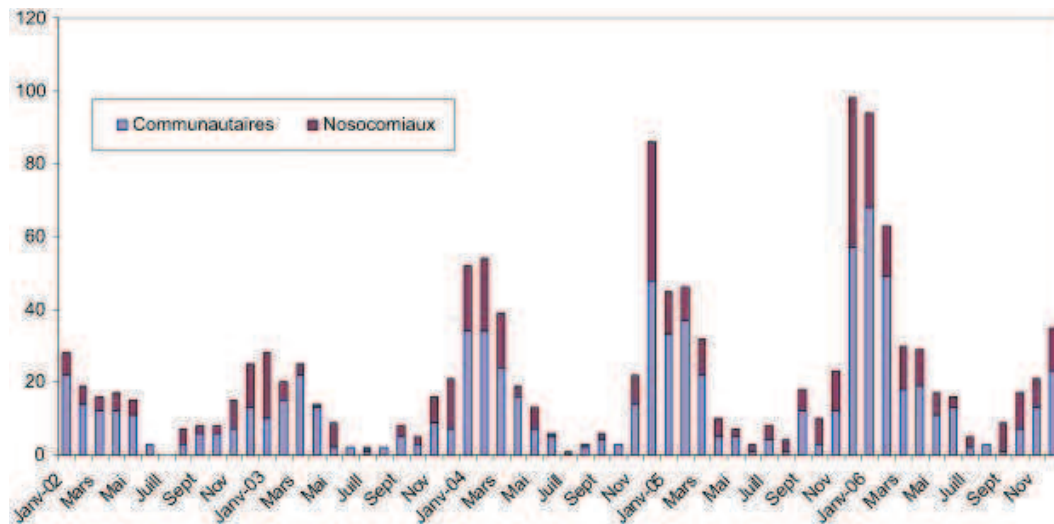


Figure 3 : Nombre de cas de gastro-entérites aiguës communautaires et nosocomiales à rotavirus par mois (janvier 2002 – décembre 2006). Hôpital Robert Debré, Paris (12)

La contagiosité est extrême, la transmission étant oro-fécale et manuportée. Si la transmission par les sécrétions pharyngées n'a pas été démontrée, la transmission par aérosol à partir des matières fécales, de vomissements, ou de linges contaminés est possible. Elle est favorisée par l'abondance des particules virales dans les selles à la phase aiguë de la maladie (environ 10^{10} particules virales par gramme), un taux d'attaque élevé puisqu'il suffit de 10 particules virales pour transmettre la maladie, un taux de portage prolongé dans les selles, jusqu'à quinze jours après l'épisode diarrhéique, et une grande résistance du virus, qui garde notamment son pouvoir infectieux sur les surfaces sèches et les mains. Ainsi, plus de 16 % d'une charge virale déposée sur les doigts peut encore être transmise après 20 min. (13)

Les rotavirus infectent les entérocytes de l'intestin grêle et provoquent une diarrhée selon un mécanisme complexe et probablement multifactoriel associant une malabsorption et une composante sécrétoire. L'infection virale, le virus lui-même et sa protéine NSP4 sont responsables, directement ou via un messenger, d'une activation du système nerveux entérique (SNE) et d'une augmentation du calcium intracellulaire provoquant une succession d'événements conduisant à une fuite de chlore, une désorganisation de l'architecture de la cellule et à sa lyse. (14)

Après une incubation de 1 à 3 jours, le tableau clinique associe des vomissements d'apparition rapide, une diarrhée souvent profuse avec douleurs abdominales et fièvre modérée. La stagnation de liquide dans l'intestin grêle, parfois abondante (source des douleurs abdominales), peut masquer la réelle perte de poids chez l'enfant. La guérison survient en moins de 1 semaine. Des formes plus prolongées sont possibles. L'excrétion de virus dans les selles dure au maximum 7 à 8 jours.

→ **Incidences économiques**

Les infections à rotavirus, de par leur forte incidence représentent un coût socio-économique important. Une étude de 2005 estimait que le rotavirus, responsable de 300 000 infections donnant lieu à 138 000 consultations (dont 112 000 chez le généraliste et 26 000 chez un pédiatre) et 18 000 hospitalisations, soit un coût global de 28 millions d'euros. (15)

Une autre étude, de 2008, évalue le coût de la prise en charge des infections à rotavirus en prenant en considération les coûts médicaux directs (hospitalisations, médicaments, consultations, tests diagnostics), les coûts non médicaux directs (transport, couches supplémentaires, gardes d'enfants) et les coûts indirects (arrêts de travail des parents). Deux perspectives de coût ont été considérées: le coût moyen d'un épisode de GEA à rotavirus incluant uniquement la part remboursable des soins (perspective Assurance maladie) et le coût total incluant également les dépenses non prises en charge par l'Assurance maladie (perspective sociétale). (16)

Il en ressort que du point de vue de l'Assurance maladie, le coût moyen d'un épisode de GEA était de 34€, 80€ et 1270€ respectivement pour les cas vus en ville (généralistes et pédiatres), au service des urgences et à l'hôpital. Les coûts non remboursables par l'Assurance maladie (principalement dus à la perte de productivité) s'élevaient à 287€, 254€ et 255€ respectivement pour les cas vus en ville, au service des urgences et à l'hôpital.

Les gastro-entérites aiguës à rotavirus constituent donc un poids économique important aussi bien pour l'Assurance maladie que pour la société.

II.3.2 Calicivirus

Si les rotavirus sont la principale cause de GEA sévères chez le nourrisson, les Calicivirus (et principalement les **norovirus**) sont la cause majeure des gastro-entérites toutes classes d'âges confondues et quels que soient les pays. C'est notamment l'agent infectieux le plus fréquemment responsable des épidémies de gastro-entérites survenant en collectivités notamment celles d'origine alimentaire ou hydrique.(6)

→ Découverte et structure moléculaire

Longtemps considérés comme des agents mineurs responsables de petites épidémies ou de cas sporadiques, le rôle important de ces virus dans l'étiologie des GEA n'est connu que depuis peu de temps, du fait de l'amélioration des méthodes de diagnostic moléculaire. En effet, bien qu'observé pour la première fois en 1972, il fallut attendre 1990 pour connaître la première description du génome du **norovirus**. (17) Les calicivirus humains sont de petits virus à ARN simple brin, non enveloppés, qui doivent leur nom aux dépressions régulières en forme de calice, visibles en microscopie électronique à la surface de la capsid.

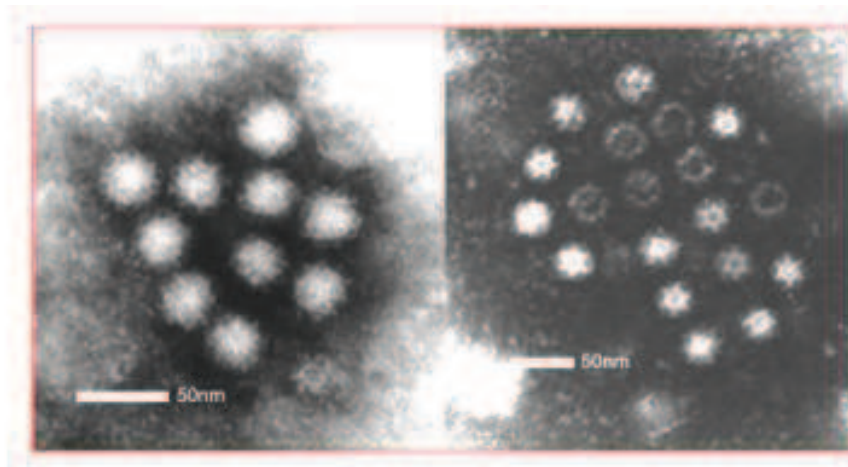


Photo 1 : Norovirus (à gauche) et Sapovirus (à droite) observés en microscopie électronique (échelle = 50 nm) (17)

Cette famille de virus est extrêmement diversifiée et responsable de pathologies très variées chez l'animal. Chez l'homme, ils sont à l'origine de gastro-entérites de gravité modérée. Ils sont actuellement classés sur la base de critères génétiques en quatre genres: le genre **Norovirus** (Norwalk- like virus, NLV), le genre **Sapovirus** (Sapporo-like virus, SLV), et deux genres, Lagovirus et Vesivirus, qui infectent uniquement les animaux.

Les genres **Norovirus** et **Sapovirus** sont subdivisés chacun en génogroupes.

Actuellement on connaît 5 génogroupes de **norovirus** dont 3 (I, II et IV) comprennent des souches humaines. Pour les **sapovirus**, 5 génogroupes ont été décrits dont quatre infectent l'homme et l'un (G III) infectant le porc. La diversité génétique des souches circulantes est importante, variant d'une année à l'autre. Les souches correspondant à des épidémies différentes sont le plus souvent différentes et il est fréquent de voir co-circuler une grande variété de souches de génogroupe I et de génogroupe II. (18)

→ Prévalence, épidémiologie et symptomatologie

Chez le jeune enfant, les rotavirus représentent la cause majeure des GEA sévères conduisant à l'hospitalisation. Les calicivirus constituent le second agent responsable de GEA derrière le rotavirus chez les enfants en consultation spécialisée et en hospitalisation. Toutefois, la sévérité des infections pédiatriques reste inférieure à celle du rotavirus. (17)

Les norovirus représentent par ailleurs la première cause d'épidémie de gastro-entérites et sont à l'origine de plus de 90 % des épidémies non bactériennes survenant au sein de collectivités : crèches, restaurants, hôpitaux, maisons de retraites, institutions médicalisées, écoles, cafétérias, croisières, armée. (19)

Mais, ces infections à calicivirus restent souvent sous-estimées car ces virus sont plus difficiles à mettre en évidence: ils nécessitent en effet l'utilisation de techniques de biologie moléculaire lourdes à utiliser en diagnostic de routine, et les tests de diagnostic rapide récemment mis sur le marché sont encore peu fiables. (20) De plus, ils conduisent plus rarement à l'hospitalisation, car chez le jeune enfant, ils provoquent des diarrhées moins sévères que les rotavirus: ils sont ainsi moins souvent recherchés.

Les **norovirus** sont actuellement reconnus comme des agents majeurs de GEA touchant toutes les classes d'âge. Les **sapovirus** sont moins fréquents (environ 30% des cas d'infection à calicivirus) et sont essentiellement associés aux gastro-entérites pédiatriques. Les **norovirus** sont à l'origine de plus de 90% des épidémies non bactériennes survenant en collectivités.

La transmission se fait directement de personne à personne, ou indirectement par consommation d'eau ou de nourriture polluée. Les coquillages, sont souvent incriminés. Un taux d'attaque élevé (10 particules de virus **norovirus** suffisent à générer une infection), l'existence d'une excrétion virale intense dans les selles en phase aiguë, la fréquence des vomissements, favorisant la transmission par aérosols, une excrétion virale dans les selles pendant près de 3 semaines, et une grande stabilité dans l'environnement contribuent à l'impact considérable des épidémies à calicivirus. (21)

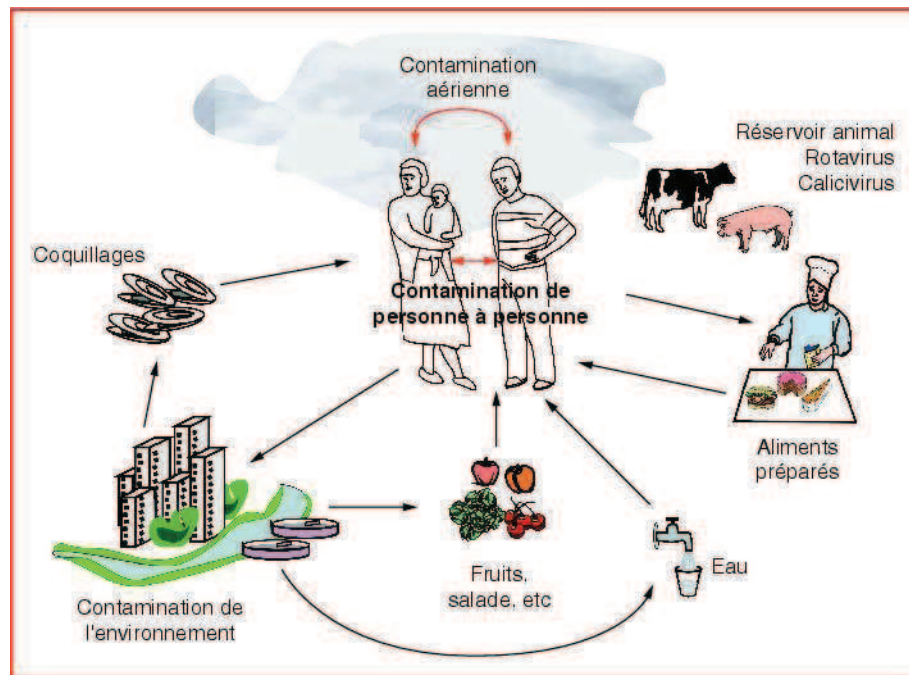


Figure 4 : Voies de transmission des calicivirus humains (22)

Le mécanisme d'action des calicivirus est encore mal connu. Le site de réplication primaire présumé est le tractus intestinal supérieur; des lésions histopathologiques avec raccourcissement des villosités, une malabsorption transitoire des graisses, du D-xylose et du lactose ainsi qu'une diminution des enzymes de la bordure en brosse ont été décrites. (17)

Les manifestations cliniques des GEA à calicivirus sont généralement modérées et de courte durée (24-48 heures), survenant après une incubation de 12 à 16 heures, fréquemment accompagnées de vomissements qui contribuent à la diffusion du virus par aérosols. Le pic des infections se situe entre 3 mois et 5 ans et 70 à 100% de la population a acquis des anticorps avant l'âge de 12 ans. Cependant, l'immunité est limitée dans le temps et dépend de la souche impliquée dans l'infection, ce qui permet les réinfections à traduction clinique. Les calicivirus sont par ailleurs la première cause d'épidémies de gastro-entérites.

II.3.3 Adénovirus

Virus à ADN double brin, non enveloppés, ils sont reconnaissables en microscopie électronique à leur forme icosaédrique hérissée de spicules constitués de glycoprotéines qui portent la spécificité de type.

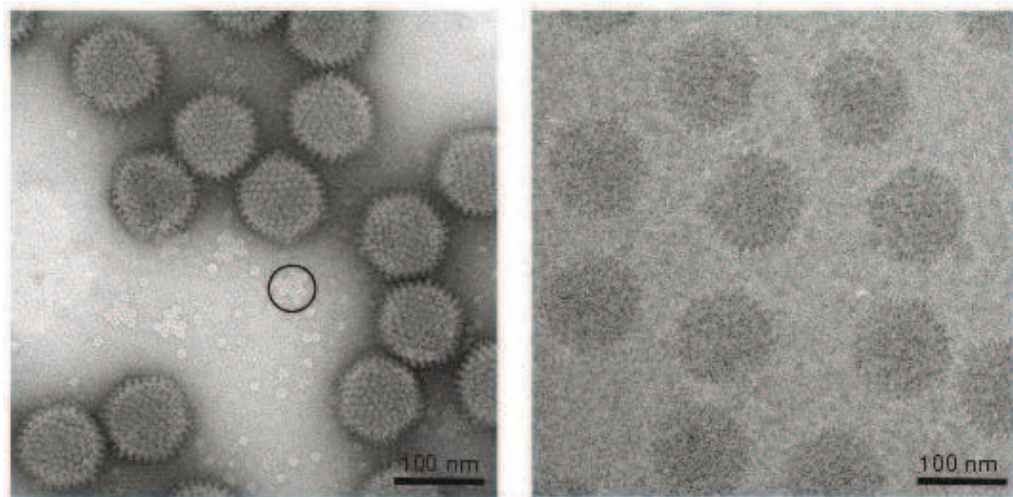


Photo 2 : Adénovirus humain (de sérotype 5) observé par microscopie électronique à transmission après coloration négative (gauche) ou en cryo-microscopie (droite) (23)

Parmi les nombreux sérotypes d'adénovirus humains retrouvés dans les selles de patients ou d'individus sains, seul les types 40 et 41 sont indiscutablement des agents de gastro-entérites. Chez l'homme, ils sont responsables de GEA d'incubation plus longues que les GEA à rotavirus ou à calicivirus (10 jours), avec un discret pic saisonnier estival. (24)

La fréquence de détection des adénovirus type 40 et 41 chez les enfants atteints de GEA varie de 2 à 14% selon les études. (10, 19) Ils sont à l'origine de 2,2% des cas de GEA nécessitant une consultation chez les généralistes, et 2,5% des cas durant le pic hivernal. (25) Les GEA à adénovirus touchent essentiellement les enfants en bas âge, avec un pic entre 11 et 15 mois. (19, 24)

A 3 ans, entre 30% et 100% des enfants possèdent des anticorps neutralisant les adénovirus 40 et 41. La transmission des adénovirus est essentiellement féco-orales. Leur présence dans les eaux d'égouts, les eaux de mer, les fruits de mer, la concentration élevée de virus dans les selles à la phase aiguë qui peut atteindre 10^{11} particules virales par gramme et leur excrétion prolongée sont autant de facteurs favorisant la dissémination virale.

II.3.4 Astrovirus

Identifiés en 1975 par microscopie électronique, les astrovirus sont de petits virus ARN simple brin, non enveloppés. (26) Leur organisation génomique particulière les classe dans une famille à part, le genre astrovirus, dont ils demeurent les seuls représentants à ce jour. Leur nom reflète leur morphologie en étoile en microscopie électronique.

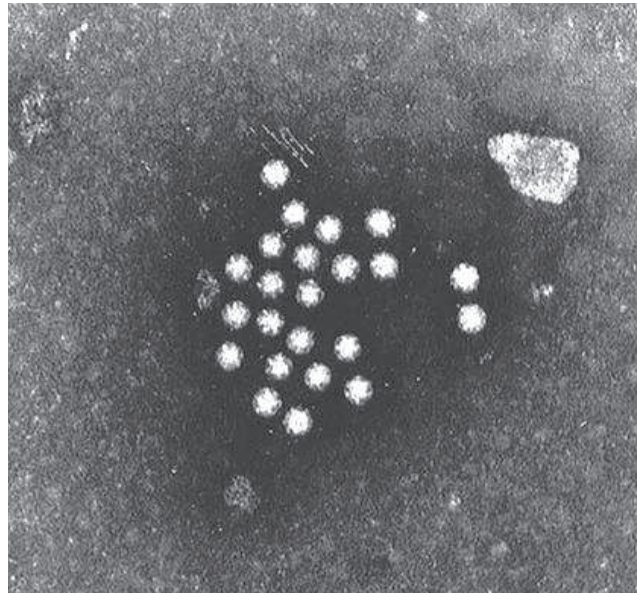


Photo 3 : Astrovirus observés en microscopie électronique après coloration négative (grossissement x144 000) (27)

Ubiquitaire à l'échelle du globe, ils sont responsables de cas de GEA sporadiques, mais peuvent être à l'origine d'épidémies dans des collectivités. L'infection survient le plus souvent dans les deux premières années de vie et la séroprévalence est de 60 à 90% à 5 ans. Elle est fréquemment asymptomatique, sauf chez les personnes âgées, dénutries ou immunodéprimées. La fréquence de détection des astrovirus varie entre 3 et 5% parmi les cas d'enfants hospitalisés pour GEA. En France, 1,4% des consultations pour GEA (jusqu'à 4,5% durant le pic hivernal) sont dues aux astrovirus. (25) La distribution saisonnière des épidémies coïncide avec celle des rotavirus, expliquant la fréquence des co-infections.

Les astrovirus représentent la troisième cause de diarrhée infectieuse nosocomiale en pédiatrie après le rotavirus et les calicivirus. (28)

II.3.5 Autres agents viraux responsables de diarrhées aiguës

D'autres virus comme les torovirus, les coronavirus, les aïchivirus, ou certains entérovirus peuvent être responsables d'épidémies, sans pour autant circuler à un taux significatif chaque année.

II.4 Autres étiologies de Gastro-entérites

II.4.1 Diarrhée d'origine bactérienne (29)

→ Syndrome dysentérique : mode invasif

Il associe des selles nombreuses, afécales, glaireuses, mucopurulentes, parfois sanglantes, des douleurs abdominales diffuses ou coliques en cadre, des épreintes, du ténesme.

Salmonelles : Salmonella typhi, S. paratyphi A, B ou C, S. typhimurium, S. enteritis

Elles sont responsables de 40 à 80% des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et de 10 à 15% des diarrhées du voyageur. (30) Il survient typiquement, 8 à 36 heures après un repas infectant (aliments à base d'œufs), une diarrhée aqueuse accompagnée de vomissements, douleurs abdominales et de fièvre qui durent 2 à 5 jours. Le diagnostic repose sur l'isolement du germe à la coproculture, et parfois aux hémocultures. Devant un tel tableau, on aura recours à l'antibiothérapie chez les personnes à risque.

Shigella dysenteriae, S.flexneri, S.sonnei et S.boydii

Ces entérobactéries sont responsables de la dysenterie bacillaire qui sévit principalement dans les pays en voie de développement. Le réservoir est strictement humain. Après une incubation de 2 à 5 jours, le tableau clinique est un syndrome dysentérique franc fébrile qui associe donc des évacuations anormales glairo-sanglantes, faux besoins, épreintes et ténesme. Le diagnostic repose sur la coproculture.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni est un germe invasif de l'iléon et du côlon. Il provoque des cas sporadiques et estivaux, frappant surtout les enfants, après contact avec des animaux de fermes, chats, chiens, ou l'ingestion d'aliments souillés notamment le lait non pasteurisé et la viande de volaille. Suite à cette contamination alimentaire, le syndrome diarrhéique apparaît après 1 à 3 jours, il est d'intensité modérée, rapidement régressif et souvent accompagné de signes généraux tels des myalgies, arthralgies, céphalées.

Les infections à salmonelles et à *Campylobacter* sont en France une des premières causes d'hospitalisation pour infection bactérienne d'origine alimentaire.

Yersinia enterocolitica

La contamination se fait par l'alimentation (produits lactés, porc et mouton mal cuits) ou l'eau.

Très présent en Europe du Nord, il est responsable, après une période d'incubation de dix jours, d'un syndrome diarrhéique accompagné de douleurs de la fosse iliaque droite, de fièvre et de signes extra-intestinaux (érythème noueux) devant attirer l'attention. L'évolution est parfois prolongée plusieurs semaines, pouvant prêter à confusion avec une première poussée de maladie de Crohn.

Le diagnostic repose sur la coproculture qui isole et sur le sérodiagnostic, en exigeant des taux élevés d'anticorps ou une séroconversion franche.

Escherichia coli

E. coli est un germe saprophyte et peu de sérotypes sont pathogènes.

- *Escherichia coli* entéro-invasifs (ECEI) sont des germes ubiquitaires, responsables d'un syndrome dysentérique touchant surtout les enfants de moins de dix ans dans les pays en voie de développement.

- *Escherichia coli* entéropathogènes sont responsables de diarrhées aiguës hydriques chez les enfants de moins de deux ans fréquentant les crèches et collectivités.

- *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH) entraînent des colites, avec diarrhée hémorragique.

→ Syndrome cholériforme : mode toxinique

Il associe une diarrhée aqueuse avec selles liquides profuses, d'aspect «eau de riz» très fréquentes et abondantes, parfois des vomissements, quelques douleurs abdominales et rapidement des signes de déshydratation. Il n'y a pas de fièvre.

Vibrio cholerae et autres vibrio :

Le choléra évolue sur un mode endémique en Inde, endémo-épidémique en région intertropicale. Le voyageur est exceptionnellement touché.

La contamination se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés. Seule la toxine est responsable des symptômes : selles abondantes, aqueuses, afécales, d'aspect «eau de riz». Cette diarrhée dure 3 à 5 jours durant lesquels le malade se déshydrate très rapidement (il perd l'équivalent de la moitié de son eau corporelle, la totalité de son sodium et le tiers de son potassium). La compensation de ces pertes reste la priorité du traitement.

Au moins 7 autres espèces de vibrio sont responsables de syndromes diarrhéiques. Ils sont retrouvés dans les produits de la mer. Les troubles apparaissent 6 à 72 heures après l'ingestion des aliments contaminés. La diarrhée hydro-électrolytique peut s'accompagner d'un phénomène invasif, source de septicémies.

Staphylococcus aureus

Il entraîne une diarrhée aiguë hydrique d'incubation très brève, en général 1 à 4 heures après l'ingestion de l'aliment contaminant, associée à des vomissements et sans hyperthermie. Ces signes guérissent en quelques heures.

La coproculture est souvent négative ; le germe et la toxine sont découverts dans l'aliment contaminant.

Escherichia coli entéro-toxiques (ECET)

Elles sont responsables de 50 à 70 % des diarrhées du voyageur. L'évolution est spontanément résolutive en 4 à 5 jours.

Les français qui voyagent ou séjournent dans un pays en voie de développement, ont un risque de 20 à 50 % de diarrhée aiguë. Elles surviennent le plus souvent entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour après l'arrivée.

Clostridium perfringens et difficile

C. perfringens est responsable de toxi-infections alimentaires collectives après l'ingestion de plats cuisinés la veille non réfrigérés.

C. difficile est responsable de 30% des colites post-antibiotiques. Il sécrète deux toxines (A et B) et seules les souches toxigènes sont responsables de la maladie. Les signes sont une diarrhée liquide de début brutal, une fièvre, des douleurs abdominales, une hyperleucocytose, qui apparaissent quelques jours après le début d'un traitement antibiotique.

Le diagnostic de colite pseudomembraneuse doit être évoqué sur la clinique et confirmé par endoscopie.

Le traitement repose sur l'arrêt de l'antibiotique et l'administration de Méttronidazole ou Vancomycine.

Aeromonas hydrophila

Très fréquent en Asie dans l'eau douce et saumâtre. Les poissons et les fruits de mer sont le plus souvent en cause. Elles provoquent une diarrhée aiguë cholériforme surtout en période estivale.

II.4.2 Diarrhée d'origine parasitaire

Amibiase intestinale

L'agent responsable est un protozoaire *Entamoeba histolytica*, peu présent dans les pays développés. La contamination se fait par l'ingestion de kystes présents dans l'eau souillée, les aliments consommés crus, les mains sales d'un porteur de kystes.

L'amibiase intestinale aiguë est une dysenterie qui se caractérise par une phase d'incubation silencieuse ou des douleurs abdominales, ensuite apparaît une diarrhée apyrétique glairo-sanglante avec des douleurs particulières appelées épreintes (douleurs de l'hypogastre précèdent les exonérations et les défécations, liées à un spasme du rectosigmoïde) ou ténésme (douleurs dues à une contracture de l'anus qui précèdent et suivent une exonération ou défécation), une déshydratation, un amaigrissement et une asthénie.

Le diagnostic se fait par l'examen parasitologique des selles dans l'heure qui suit leur émission. On y retrouve des formes végétatives hématophages *Entamoeba histolytica*.

Giardiose

Protozoose intestinale due à un flagellé : *Giardia duodenalis*, parasite cosmopolite fréquent.

La contamination se fait de façon directe par les mains sales porteuses de kystes.

La prévalence est de 1,3% dans la population française, avec une fréquence plus importante dans les collectivités 5% chez l'enfant, alors qu'elle est de 10% dans les pays à faible niveau d'hygiène.

Giardia duodenalis vit dans l'intestin et le plus souvent, l'infection est asymptomatique. Toutefois, elle peut être à l'origine d'une diarrhée modérée avec des selles décolorées par la mauvaise absorption des graisses, de douleurs abdominales ou épigastriques, de ballonnements post prandiaux, de nausées, d'anorexie et de perte de poids.

Cryptosporidiose

L'agent responsable est un protozoaire intestinal *Cryptosporidium parvum* qui émet des oocystes directement contaminants et très résistants dans l'environnement. Les animaux d'élevage ont un rôle prépondérant dans la transmission de ce parasite.

C'est un parasite opportuniste que l'on retrouve chez les immunodéprimés. Il est à l'origine de diarrhée chronique et cachexie. Chez les immunocompétents, il engendre à une diarrhée spontanément résolutive en 15 à 30 jours.

Le diagnostic se fait par la mise en évidence des oocystes dans les selles, par coloration de Ziehl-Neelsen modifiée.

II.5 Epidémiologie

La diarrhée aiguë est principalement d'origine infectieuse.

La prévalence des diarrhées aiguës infectieuses varie en fonction de la saison, de la localisation géographique, du groupe d'âge et des conditions d'hygiène. Dans le tiers monde, les diarrhées aiguës sont responsables de 5 à 10 millions de morts par an et représentent la première cause de mortalité infantile. Dans les pays industrialisés, leur incidence (environ 0,33 cas de GEA par adulte et par an en France) en fait toujours un problème de santé publique majeur même si la mortalité est très faible. (31)

La situation en France:

En France, il existe le réseau sentinelle, système de surveillance nationale qui permet le recueil, l'analyse et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité des médecins généralistes libéraux. Il s'intègre aux dispositifs de surveillance mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Grâce à ces données, on peut constater que depuis 1990, chaque année, environ 3 millions de Français, soit 1 sur 20, consultent leur médecin généraliste pour une diarrhée aiguë.

Chaque année, un pic épidémique hivernal est observé en décembre-janvier. (32)

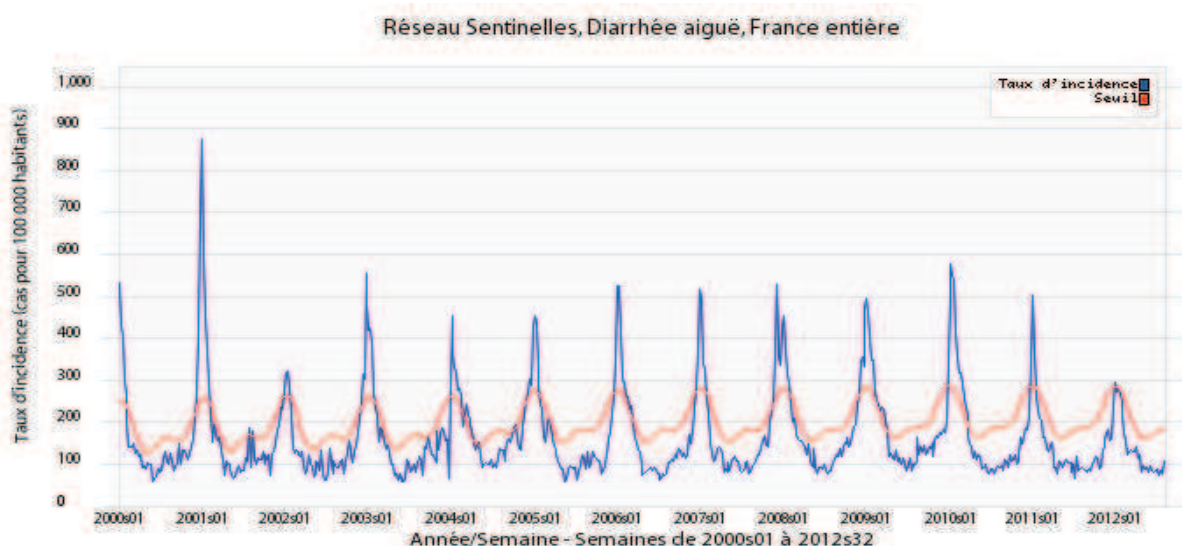


Figure 5: Situation épidémiologique de la gastro-entérite aiguë en France

Le sexe ratio homme/femme des patients consultants pour une GEA est de 0,8 en France.

Les enfants en bas âge (0-4 ans) sont davantage touchés, deux fois plus que l'ensemble de la population, tandis que les plus de 50 ans le sont deux fois moins.

La situation pour l'hiver 2011-2012: (32)

L'augmentation du nombre de consultations pour GEA s'observe habituellement entre décembre et janvier avec un pic, le plus souvent au cours des deux premières semaines de janvier. Durant ce pic, l'incidence de consultations pour GEA est estimée entre 300 et 600 consultations pour 100 000 personnes par semaine mais peut s'élever jusqu'à 900 consultations pour 100 000 personnes par semaine comme en janvier 2001.

L'hiver 2011-2012 a présenté la particularité d'un pic épidémique de faible amplitude avec un maximum de 296 cas pour 100 000 habitants en semaine 2012-01.

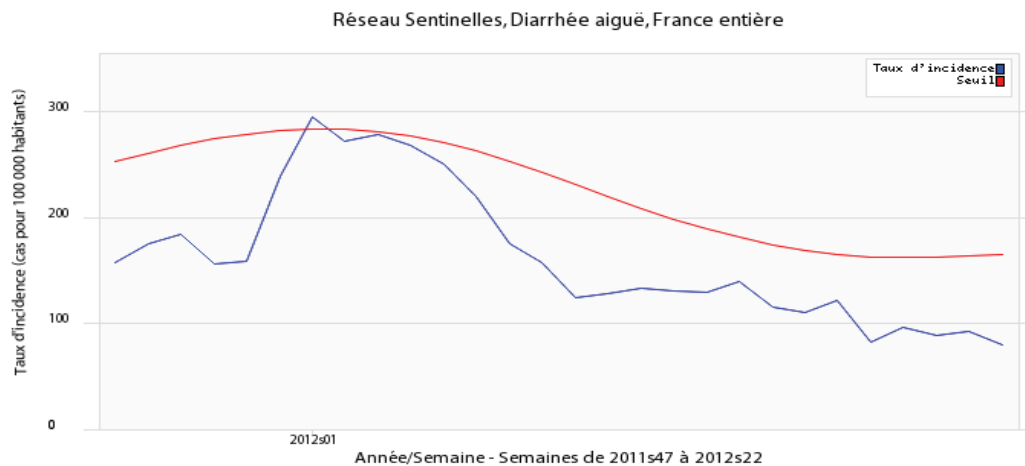


Figure 6 : Bilan épidémiologique des diarrhées aiguës en France pour l'hiver 2011/2012

Sur le plan local, les données épidémiologiques du réseau sentinelles pour la Haute Normandie sont en corrélation avec celles retrouvées sur l'ensemble du territoire. Là aussi, le pic épidémique est faiblement prononcé avec un maximum de 448 cas pour 100 000 habitants en semaine 2012-02.

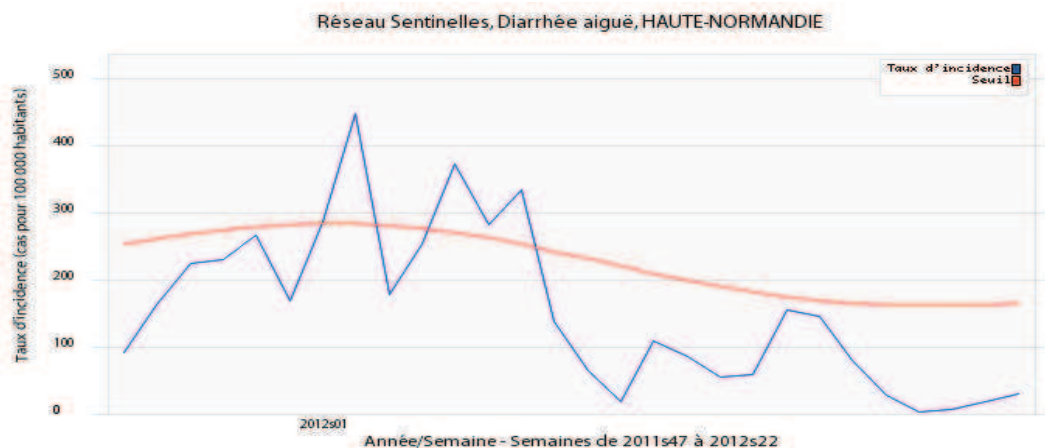


Figure 7 : Epidémiologique des diarrhées aiguës en Haute Normandie pour l'hiver 2011/2012

Le bilan de l'observation de l'épidémie de GEA durant la saison hivernale 2011-2012 par la CIRE (Cellule de l'Institut de veille sanitaire en Région) Normandie indique que l'épidémie saisonnière de gastro-entérites aiguës a débuté en semaine 2011-50, a atteint un pic épidémique en semaine 2012-03 avant de diminuer progressivement à partir de la semaine 2012-06. (33)

II.6 Les examens complémentaires

L'origine des GEA est presque toujours infectieuse et leur évolution spontanément résolutive, le plus souvent en moins de 3 jours. Seul 1 % des diarrhées nécessite d'emblée des explorations complémentaires, notamment des examens de selles, car leur présentation clinique évoque une colite aiguë sous-jacente (selles sanglantes, douleurs abdominales circonscrites), du fait d'un terrain fragile sous-jacent avec un risque immédiat pour le malade, ou d'un contexte particulier (séjour sous les tropiques...).

Ces examens de selles doivent être orientés afin de guider le biologiste et améliorer l'efficacité des prélèvements, qui s'avère sinon très faible et coûteuse à l'échelle d'une population.

En pratique, une enquête réalisée entre 2003 et 2004, portant sur 17 273 patients d'âge moyen 40 ans, vus par 2 217 médecins généralistes (34) montre que ceux-ci ont recours à des examens complémentaires (le plus souvent des bilans biologiques) dans 3,6% des cas. La prescription d'explorations complémentaires était significativement plus fréquente chez les patients les plus âgés (11,3 % pour les 66-97 ans contre 2,1 % pour les 15-25 ans).

II.7 Les Recommandations de Traitement des GEA (35)

Le traitement d'une gastro-entérite aiguë est avant tout symptomatique, et devrait être axé sur la réhydratation.

II.7.1 Réhydratation et apport d'électrolytes

Les principaux objectifs sont de prévenir et de corriger la déshydratation

Les recommandations établies par l'OMS mettent l'accent sur la prévention de la déshydratation, notamment à l'aide des solutés de réhydratation orale (SRO) qui doivent être utilisés chez le jeune enfant devant toute diarrhée, sans attendre les signes de déshydratation. Ce traitement permet de prévenir les deux principales complications de la gastro-entérite aiguë : déshydratation et dénutrition.

Quelle que soit l'étiologie de la gastro-entérite aiguë, le risque de déshydratation est une constante.

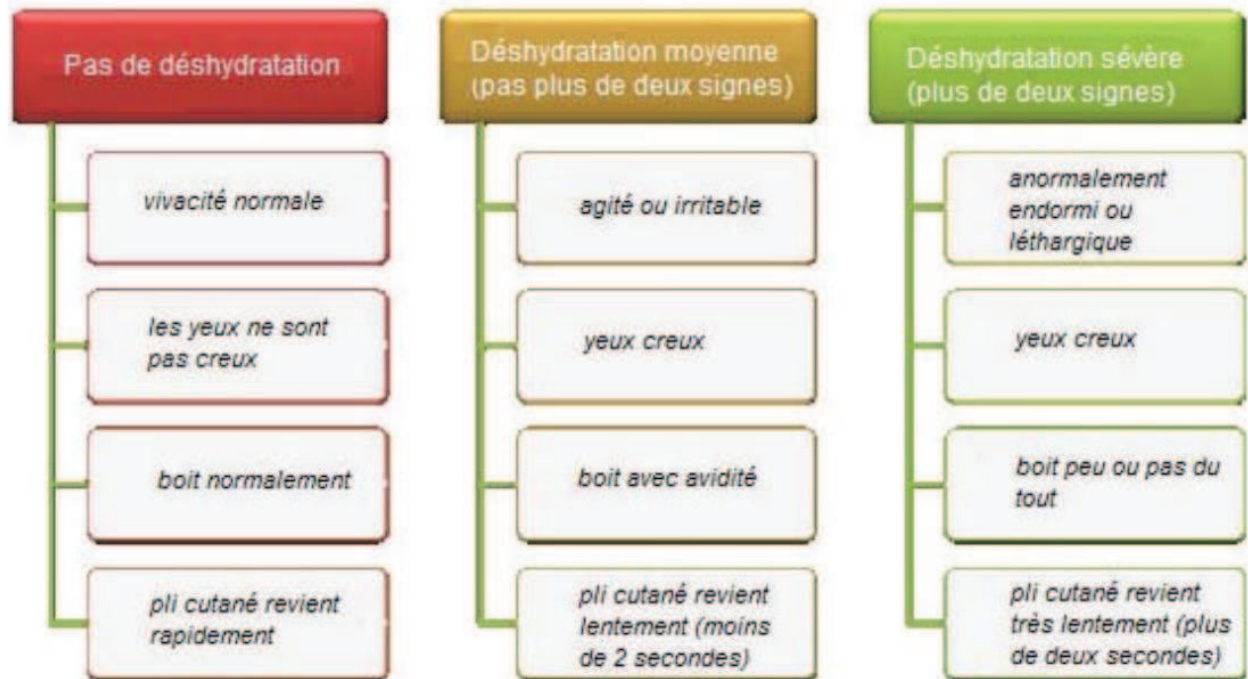


Figure 8 : Niveau de déshydratation chez l'enfant souffrant de diarrhée aiguë (29)

En cas de déshydratation supérieure ou égale à 10% du poids corporel, de vomissements importants, de signes de collapsus ou si le malade est inconscient, on doit faire appel à la réhydratation par voie intraveineuse.

En dehors des cas de gravité cités ci-dessus, la réhydratation se fera par voie orale le plus souvent possible ; elle consiste en un apport hydrique associé à du glucose et des électrolytes.

Certaines préparations, les solutés de réhydratation orale (SRO) sont particulièrement adaptés à la prise en charge du nourrisson.

Quelles que soient la cause et la physiopathologie de la diarrhée, le traitement repose sur la réhydratation orale avant tout. (7)

L'OMS recommande l'utilisation des SRO associée à une réalimentation précoce et adaptée (avec notamment le maintien de l'allaitement maternel le cas échéant). Les recommandations françaises prévoient aussi une administration par petites quantités, à volonté, et elles suggèrent également la consommation de 75ml/kg de solution de réhydratation oral sur 4 heures. Cette quantité peut cependant être augmentée en cas de diarrhée profuse. L'état de l'enfant sera réévalué au bout de 4 heures pour décider la suite du traitement.

II.7.2 Réduire l'intensité et la durée de la diarrhée

→ Les ralentisseurs de la motricité intestinale et les antisécrétoires

Lopéramide (Arestal®, Imodium®)

Le lopéramide est un inhibiteur du péristaltisme intestinal possédant des propriétés antisécrétoires. Les recommandations françaises et européennes sont claires et comparables : « la place des traitements médicamenteux doit rester limitée (...). Les agents inhibiteurs de la motricité intestinale (lopéramide), du fait de leurs effets secondaires, doivent être prescrits avec prudence et sont formellement contre-indiqués chez les nourrissons de moins de 2 ans, et en cas de diarrhée invasive ». (36)

Il est également contre indiqué pour les enfants de moins de 8 ans (forme gélules), contre les poussées aiguës des rectocolites hémorragiques et contre les colites pseudo-membraneuses post-antibiotiques.

Racécadotril (Tiorfan®, Tiorfanor®)

Le racécadotril est un inhibiteur d'enképhalinase (non opiacé) avec une activité antisécrétoire. Il fait partie des seuls médicaments antidiarrhéiques recommandés par l'OMS car réduisant « le débit des selles d'au moins 30% par rapport à un placebo et diminuant ainsi le risque de déshydratation ». (37) Son utilisation est recommandée chez l'enfant en association au SRO.

→ **Les argiles, les adsorbants et les probiotiques**

Les argiles et les adsorbants

Diosmectite (Smecta®)

Attapulgate (Bédélix®) (Actapulgate®)

Charbon activé + levure (Carbolevure®)

Charbon activé + siméticone (Carbosylane®)

Les adsorbants ont un effet de pansement digestif par formation d'une couche protectrice homogène tapissant la muqueuse digestive. Ils adsorbent les gaz, l'eau et fixent les toxines microbiennes.

La Diosmectite a un effet uniquement symptomatique sur la durée de la diarrhée.

Les produits microbiens

Saccharomyces boulardii (Ultra-Levure®)

Lactobacillus acidophilus LB (Lactéol fort®)

Les produits microbiens ont pour but de reconstituer une flore intestinale équilibrée, permettant d'éviter le surdéveloppement des germes pathogènes.

Ils sont principalement utilisés dans la prévention de la diarrhée post antibiotique.

L'avis rendu par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) le 18 avril 2001, est un service médical rendu (SMR) de niveau insuffisant pour justifier une prise en charge. (38)

Ils ne sont plus remboursés depuis le 1^{er} mars 2006 par l'Assurance Maladie. (38)

II.7.3 Lutter contre l'infection digestive

→ Les antibiotiques

La plus part des cas de GEA étant d'origine virale, le recours à un traitement antibiotique n'est pas systématique. De plus l'évolution des diarrhées bactériennes est généralement spontanément favorable.

L'objectif de l'antibiothérapie est de diminuer l'intensité de la diarrhée et sa durée, de réduire les risques de diffusion bactériémique surtout aux âges extrêmes de la vie et chez les immunodéprimés, et de limiter l'intensité de l'excrétion fécale en phase aiguë afin d'éviter la transmission inter-humaine.

L'antibiothérapie est envisagée devant un certain nombre de cas :

- Une diarrhée invasive avec sévérité des symptômes
- Un terrain fragile : enfant ou sujet âgé
- Aggravation d'une diarrhée hydro-électrolytique avec apparition de fièvre

Chez l'adulte, il est préconisé l'emploi de fluoro-quinolones ou d'Azithromycine en raison de son action sur les *campylobacters* et les *shigelles* multirésistantes, pendant trois jours.

Chez l'enfant, le Cotrimoxazole (Bactrim®) est préconisé.

Chez la femme enceinte, seule l'Ampicilline sera utilisée.

La durée d'un traitement anti-infectieux est de 3 à 5 jours, il sera dans un premier temps probabiliste et ensuite éventuellement adaptée en fonction des résultats de la coproculture et de l'antibiogramme.

→ Les antiseptiques intestinaux

Nifuroxazide (Ercéfuryl®)

Le nifuroxazide est préconisé en complément de la réhydratation dans le traitement des diarrhées aiguës présumées d'origine bactérienne en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs (altération de l'état général, fièvre, signes toxi-infectieux...)

La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi que ces spécialités ne présentent aucun intérêt en terme de santé public, et que le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge. (29)

Ces produits ont été totalement déremboursés par l'assurance maladie à compter du 1er janvier 2008. (39)

II.7.4 Soulager les autres symptômes associés

→ **Les antispasmodiques**

Phloroglucinol (Spasfon®)

Trimébutine (Débridat®)

Mébévérine (Duspatalin®)

Pinavérium (Dicetel®)

Phloroglucinol, Siméticone (Météoxane®)

Alvérine, Siméticone (Météospasmyl®)

Ces spécialités ont une indication dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles du tube digestif et des voies biliaires. Le Météoxane® est reconnu pour avoir une action sur les manifestations fonctionnelles intestinales avec météorisme et diarrhée.

→ **Les antiémétiques**

Dompéridone (Motilium®)

Métopimazine (Vogalène®)

Métoclopramide (Primpéran®)

Les nausées et vomissements ne sont pas systématiquement associés à une diarrhée aiguë toutefois leur présence est fréquente.

Ils agissent en bloquant les sites dopaminergiques au niveau de l'area postrema. Certains ont en plus une activité stimulante de la motricité digestive (Dompéridone, Métoclopramide)

III. ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE

III.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'extraire à partir de prescriptions médicales, les informations liées à la prise en charge médicamenteuse des GEA, d'observer les pratiques de prescription pour le traitement des GEA sur une période couvrant la période d'épidémie hivernale essentiellement d'origine virale.

L'objectif secondaire est de réaliser le suivi de la performance de l'algorithme de l'InVS pour la détection des cas de GEA et d'observer le comportement de celui-ci au cours d'une période épidémique de GEA.

III.2 Matériel et méthode

III.2.1 Recueil des données :

Le recueil d'ordonnances a été effectué dans quatre officines de l'agglomération rouennaise (Seine-Maritime) entre le 14 novembre 2011 et le 31 mai 2012: à Bihorel, Isneauville, Bonsecours et Mont Saint Aignan par un pharmacien stagiaire (A. Lahure) et trois pharmaciens (D. Orange, L. Duval et P. Morel) répartis sur les quatre structures et chargés chacun du recueil dans son officine. Les pharmacies de Bihorel, Isneauville et Bonsecours sont des pharmacies de quartier dont la clientèle est surtout une clientèle de proximité, régulière. La pharmacie de Mont Saint Aignan est une pharmacie de centre commercial fréquentée à la fois par une clientèle régulière et par une clientèle de passage.

Les ordonnances sont sélectionnées sur un seul critère : la présence d'au moins un médicament utilisé dans le traitement d'une gastro-entérite aigue à l'exclusion des spasmolytiques seuls. Ces médicaments sont répartis en sept classes : les Spasmolytiques (S), les Adsorbants (Ads), les Anti-diarrhéiques (ADI), les Produits microbiens (PM), les Antiémétiques (AE), les Solutés de Réhydratation orale (SRO) et les Antiseptiques Intestinaux (ATSI).

L'étude se limite aux prescriptions médicales, les ventes conseil ne sont pas incluses.

Les monothérapies avec spasmolytique n'ont pas été prises en compte conformément à la procédure de recueil de données utilisée par l'InVS.

Les principaux médicaments des classes sont mentionnés dans le tableau 2.

Classes thérapeutiques	Médicaments
Anti diarrhéiques	Lopéramide (Imodium®), Racécadopril (Tiorfan®, Tiorfanor®)
Antémétiques	Dompéridone (Motilium®, Peridys®, Biperydis®) Métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl®, Anausin®) Métopimazine (Vogalène®)
Antiseptiques intestinaux	Nifuroxazide (Ercéfuryl®, Panfurex®)
Absorbants	Diosmectine (Smecta®), Charbon activé
Solutés de réhydratation	Adiaril®, Viatol®, Picolite®, GES45®, Fanolyte®, Hydrigoz®, ...
Produits microbiens	Ultra-Levure®, Lacteol fort®, Bacilor®
Spasmolytiques	Phloroglucinol (Spasfon®), Trimébutine (Débridat®), Mébéverine (Duspatalin®), Pinavérium (Dicetel®)

Tableau 2 : médicaments cibles.

Le patient ou le porteur de l'ordonnance est alors interrogé sur le diagnostic médical. Les ordonnances prescrites suite à un diagnostic de GEA sont classées en « GEA » et les ordonnances relatives à un diagnostic autre que GEA sont classées en « Témoin ».

Un cas de GEA est défini par l'apparition brutale de vomissements et/ou de selles trop liquides, au moins trois fois par jour, pendant plus de 24 heures, durant de 1 à 7 jours. La cohérence du diagnostic rapporté est vérifiée en utilisant cette définition. Tout tableau clinique rapporté par le patient ne correspondant pas à cette définition est classé comme « Témoin ».

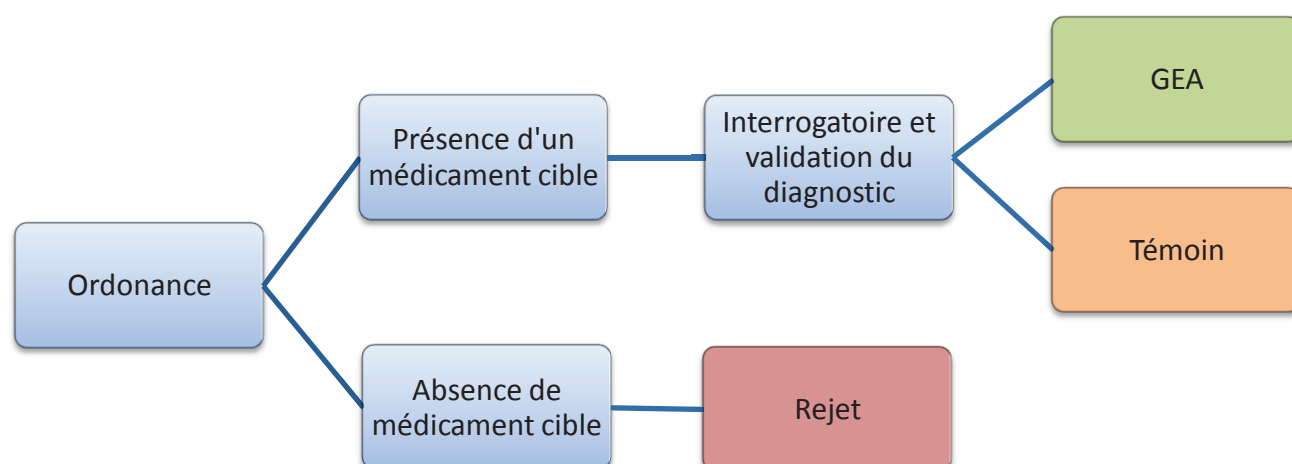


Figure 9 : Recueil des données au comptoir.

Pour chaque ordonnance sélectionnée, l'ensemble des informations contenues dans l'ordonnancier sont recueillies. Il s'agit du sexe et de l'âge du patient, du nom du prescripteur, des dates de prescription et de délivrance de l'ordonnance ainsi que des références précises des médicaments délivrés et leur quantité.

Les données collectées dans les quatre officines sont agrégées afin d'obtenir un échantillon de taille plus importante. Une description de cet échantillon est réalisée afin de décrire les pratiques médicales et de réaliser le suivi de la performance de l'algorithme de l'InVS.

III.2.2 Algorithme de l'InVS

L'algorithme de l'InVS est utilisé pour discriminer les prescriptions relatives à une GEA des prescriptions non cas à partir des données CNAM de remboursement de médicaments. Il est constitué d'une succession de tests d'inclusion ou d'exclusion. Les ordonnances non exclues par l'algorithme seront considérées comme des ordonnances traitant une GEA. Ces tests sont réalisés dans l'ordre suivant :

- Décalage entre prescription et délivrance :

Si la délivrance intervient moins de deux jours ouvrés après la prescription, l'ordonnance est considérée comme « cas de GEA ». Un délai supérieur exclut l'ordonnance.

- Présence de SRO :

Une prescription comportant au moins un SRO et pour un patient âgé de 0 à 15 ans est comptée comme « cas de GEA ».

- Trithérapies ou plus :

La présence d'au moins 3 classes de médicaments cibles est considérée comme « cas de GEA ».

- Médicaments excluant et mono/bithérapies :

Pour les mono et bithérapies, des médicaments excluant ont été définis. Leur présence sur l'ordonnance engendre ainsi une classification en tant que « Témoin ». Ces médicaments sont dits éliminatoires :

- Selon leur indication : anti-inflammatoires coliques indiqués dans le traitement des rectocolites hémorragiques et de la maladie de Crohn, les antiémétiques d'exception réservés aux pathologies cancéreuses...
- Selon leur conditionnement : Smecta 60 sachets

- Nombre de boîtes par classe et mono/bithérapies :

Pour les mono et bithérapies, un cas est comptabilisé comme GEA lorsque le nombre de boîtes par classes est inférieur ou égal à deux. Toutefois, le phloroglucinol sous forme comprimés orodispersibles conditionnés en boîte de 10 unités, n'est exclu qu'à partir de quatre boîtes, tandis que Bipéridys (boîte de 40 comprimés) est exclu dès la deuxième boîte.

- Monothérapies

Les monothérapies sont exclues, si elles présentent une des caractéristiques suivantes :

- présence d'antibiotique
- nombre de spécialités > 4
- âge du patient > 15 ans

Le logigramme représenté sur la figure n°10 regroupe les différents critères utilisés dans l'algorithme:

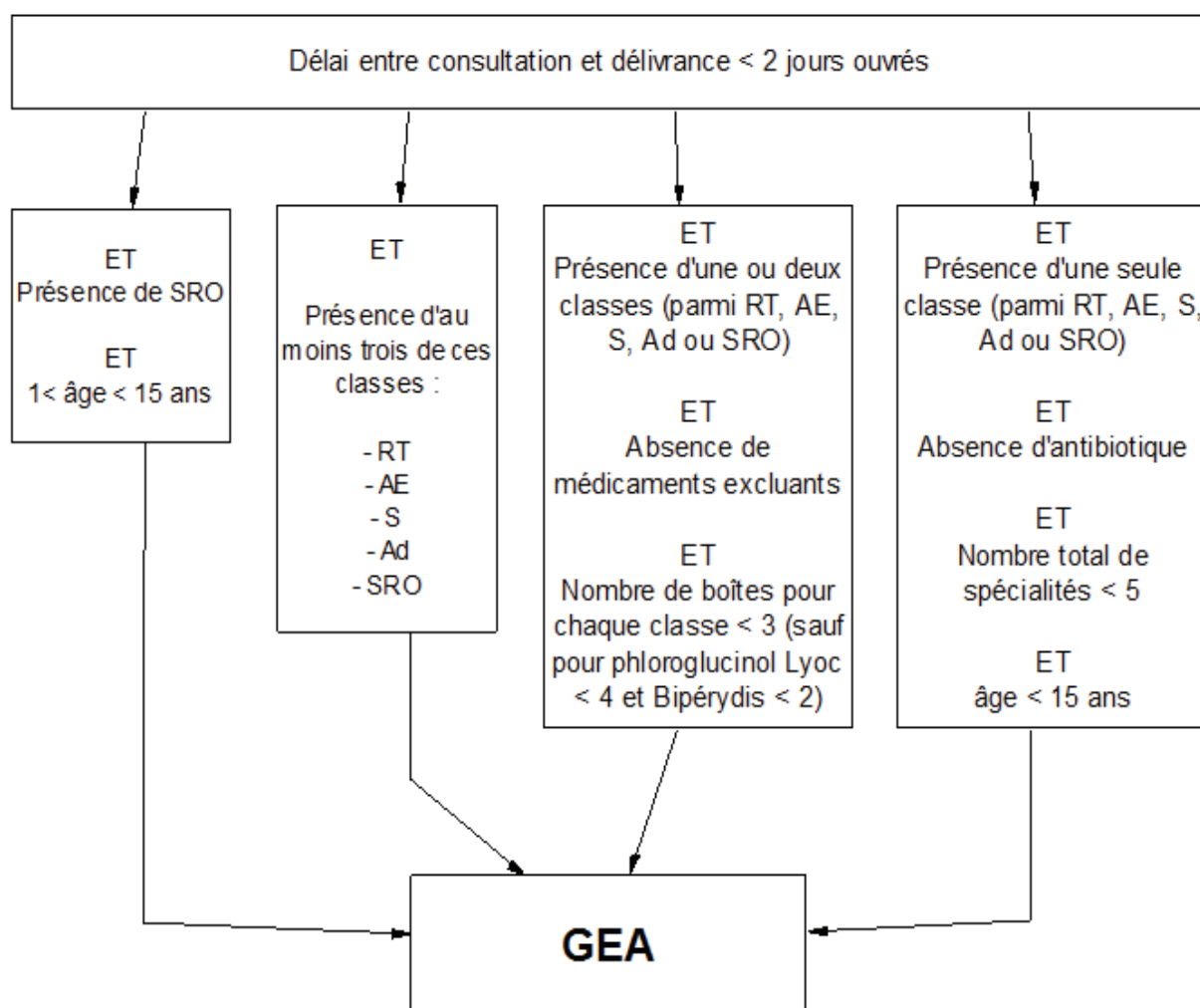


Figure 10 : Logigramme de l'algorithme de l'INVS

III.2.3 Analyse statistique

Les indicateurs de cas de GEA basés sur les médicaments ont été évalués en termes de sensibilité et de spécificité.

La sensibilité et la spécificité sont des outils servant à justifier la qualité d'un indicateur. Pour un indicateur et une maladie donnée, on a :

	Malades	Non malades	Total
Indicateur positif	A	b	a+b
Indicateur négatif	C	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$Se = a / (a+c)$$

a étant le nombre de malades décelés par l'indicateur et **a+c** le nombre total de malades. La **sensibilité** est la probabilité d'observer un indicateur positif chez les malades. Elle correspond à la proportion de cas détectés par l'indicateur. Plus sa valeur est proche de 1, plus l'indicateur est sensible, c'est-à-dire qu'il déce la quasi-totalité des malades.

$$Sp = d / (b+d) = 1 - [b / (b+d)]$$

d étant le nombre de non-malades non décelés par l'indicateur, **b** le nombre de non-malades détectés comme malades par l'indicateur (faux positifs) et **b+d** le nombre total de non-malades. La **spécificité** d'un indicateur est sa capacité à ne reconnaître comme malades que les malades, c'est-à-dire, à ne pas reconnaître les non-malades comme malades (faux positifs). Plus sa valeur est proche de 1, plus la proportion des cas reconnus comme malades parmi les non-malades, « faux positifs », est faible.

L'échantillon d'ordonnances obtenu en pharmacie n'est pas un échantillon aléatoire de malades et de non-malades. En effet, le recrutement est conditionné par la présence de médicaments cibles dans l'ordonnance. La sensibilité peut être considérée comme non biaisée si on admet que 100 % des cas de GEA qui ont consulté se sont vus prescrire au moins un médicament cible. Cette hypothèse paraît tout à fait raisonnable en regard des pratiques des généralistes décrites par le panel d'experts impliqué dans l'étude. L'échantillon des non-malades étant biaisé par construction, la spécificité est en revanche indéterminée. Le calcul basé sur l'échantillon disponible produit une estimation sous-évaluée de la spécificité. La définition abusive de cas : « présence d'un médicament cible dans l'ordonnance » conduit par exemple à une « pseudo-spécificité » nulle. Si cette « pseudo-spécificité » n'est pas conforme à la définition usuelle, elle constitue néanmoins une mesure relative de la spécificité et autorise la comparaison des différents indicateurs de cas. (40)

Le test statistique du Khi-2 permet alors d'étudier le suivi de la performance de l'algorithme au cours du temps. En effet, ce test mesure la signification des différences entre les fréquences observées et les fréquences attendues dans une situation d'indépendance. Les données étant synthétisées dans un tableau de contingence, le test permet ainsi de vérifier si la variation de la sensibilité et celle de la spécificité est significative sur deux périodes distinctes (période épidémique et hors épidémie).

La saisie et les calculs sont réalisés sous Excel[®].

III.3 Résultats

Description des données 2011-2012 relatives au traitement des GEA

En 2011-2012, l'échantillon obtenu en pharmacie comprenait **729** ordonnances, émanant de 230 prescripteurs différents, collectées entre le 14 novembre 2011 et le 31 mai 2012 : **441** prescriptions relevant du traitement d'une gastro-entérite aigue et **288** étant des prescriptions témoins.

III.3.1 Données socio-démographique

La figure n°11 représente les données démographiques de l'échantillon pour 2011-2012.

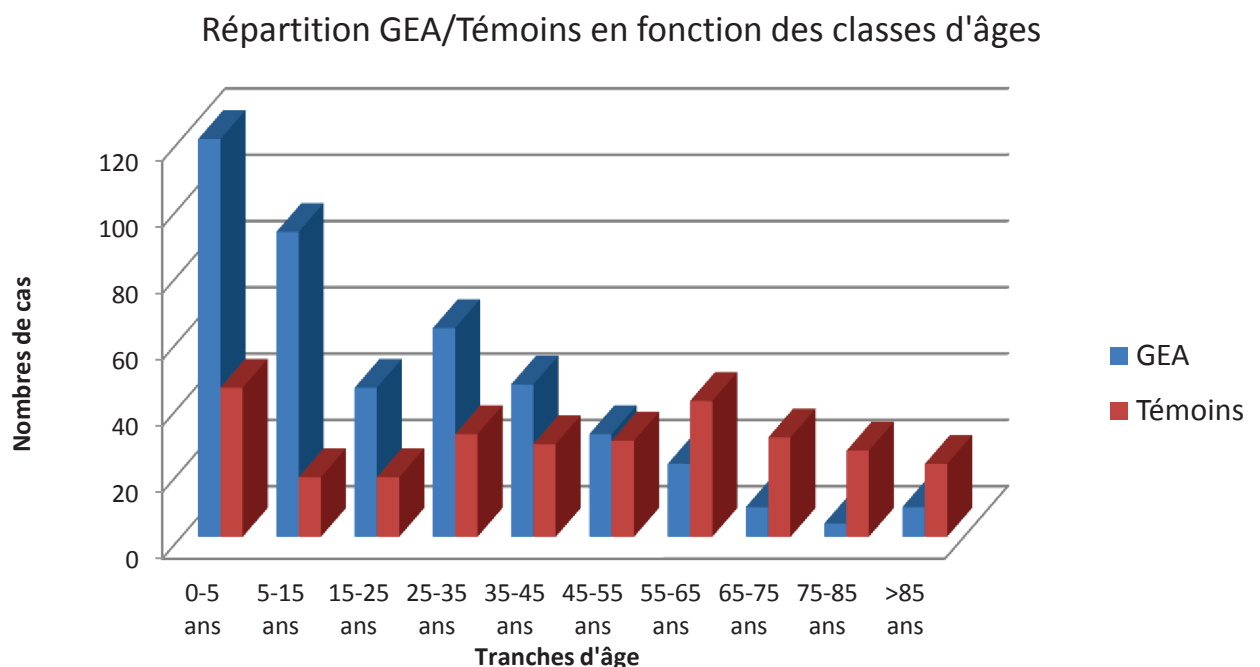


Figure 11 : Données démographiques en 2011-2012 (n=729)

L'âge moyen pour l'ensemble des patients traités est de 31,3 ans : le plus jeune a 1 mois et le plus âgé a 95 ans. L'âge moyen est de 23,3 ans pour les patients traités pour une GEA et de 43,9 ans pour les témoins.

Sur 729 ordonnances, 398 concernent des femmes et 331 des hommes, soit un ratio de 83 hommes pour 100 femmes.

Sur 441 ordonnances de GEA, 226 (51%) concernent des femmes et 215 (49%) des hommes.

Pour les témoins, parmi les 288 ordonnances, 60% sont pour des femmes et 40% pour des hommes.

Le tableau n°3 présente les caractéristiques démographiques de l'échantillon :

	Mont-Saint-Aignan (76130)	Bihorel (76420)	Bonsecours (76240)	Isneauville (76230)	France
Population et rang national (41)	21 265 hab 396 ^{ème}	9 053 hab 992 ^{ème}	6 854 hab 1 336 ^{ème}	2 331 hab 3 979 ^{ème}	65,35 millions hab
Taux de chômage (42)	7,6%	9,2%	8,5 %	4,9%	9,6%
Classement national par niveau de vie ¹ (43)	854 ^{ème} sur 36 717	3 038 ^{ème} sur 36 717	1 749 ^{ème} sur 36 717	476 ^{ème} sur 36 717	
Revenus moyens par ménages (43)	4 193€ net / mois	3 498 € net/ mois	3 423 € net/ mois	4 625 € net/ mois	1 605 € / mois

Tableau 3: Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Le tableau n°3 montre des revenus par ménage relativement élevés par rapport à la moyenne nationale.

Le taux de chômage le plus élevé est observé à Bihorel et le moins élevé à Isneauville.

La pharmacie située à Mont-Saint-Aignan est une pharmacie de centre commerciale, elle présente la particularité d'être fréquentée à la fois par une clientèle régulière, de proximité, mais voit aussi une part importante de patients de passage pouvant parfois venir de zones géographiques éloignées. On notera que les trois autres pharmacies (d'Isneauville, Bonsecours et Bihorel) travaillent avec des maisons de retraite en plus de leur activité de base.

¹ Le niveau de vie est obtenu en divisant le revenu par ménage par le nombre d'unités de consommation des ménages en fonction du nombre de personnes qui vivent sous le même toit.

III.3.2 Distribution des cas dans le temps

Pour l'ensemble des ordonnances sélectionnées au cours de cette étude, une distinction est faite entre celles collectées en « période épidémique » de GEA et celles, par opposition « hors épidémie ». La détermination de la période épidémique se fait à partir des données la CIRE Normandie. (33)

Il y a épidémie quand le taux d'incidence des cas de GEA observés par le réseau Sentinelles est supérieur au seuil épidémique déterminé pour la période correspondante.

Ainsi, pour l'hiver 2011-2012, la CIRE Normandie a déterminé que localement, la période d'épidémie à GEA a débutée en semaine 2011-50 et s'est terminée en semaine 2012-06.

Au cours de notre étude, **413** ordonnances ont été collectées pendant ces 9 semaines de période épidémique (dont 267 GEA et 146 témoins) et **316** (dont 174 GEA et 142 témoins) pendant les 20 semaines de collecte hors période épidémique, soit des semaines 2011-46 à 2011-49 et 2012-07 à 2012-22.

La figure n°12 indique la part de GEA et de témoins pour les ordonnances en fonction qu'elles aient été collectées en période épidémique ou hors épidémie.

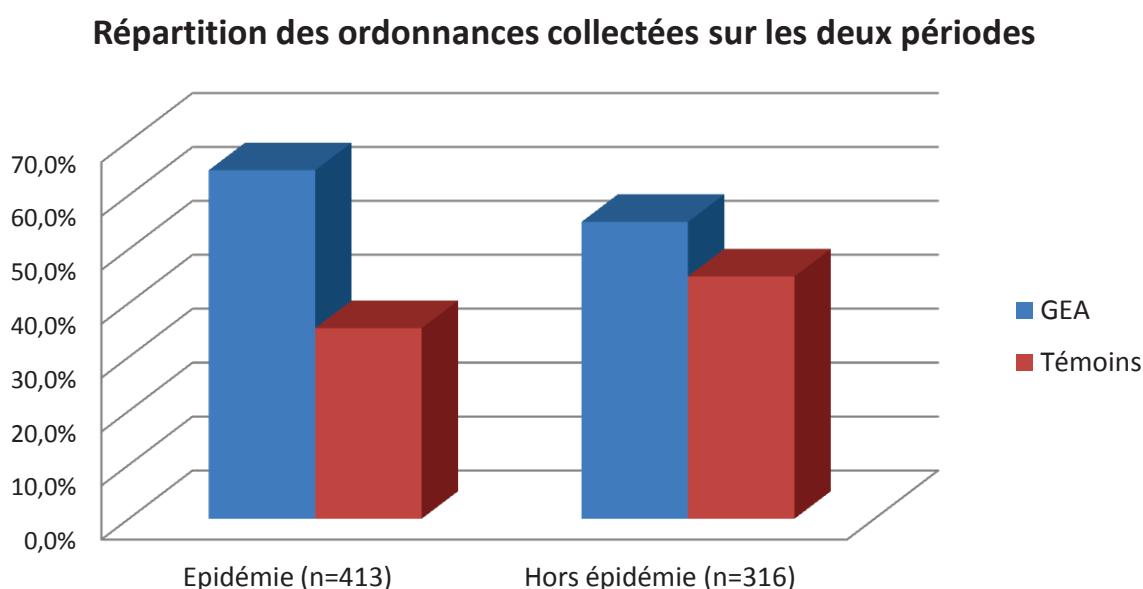


Figure 12 : Part des GEA et des témoins sur les périodes épidémiques et hors-épidémie.

La figure n°12 montre que l'échantillon d'ordonnances collectées en période épidémique est constitué à 64,6% par des cas de GEA. Celui collecté hors période épidémique est constitué à 55% de cas de GEA et 45% de témoins.

La figure n°13 représente la répartition dans le temps des cas de GEA relevés au cours de l'enquête (n=441) et celle des cas de GEA comptabilisés sur la région Haute Normandie par l'InVS et le réseau sentinelle. (32)

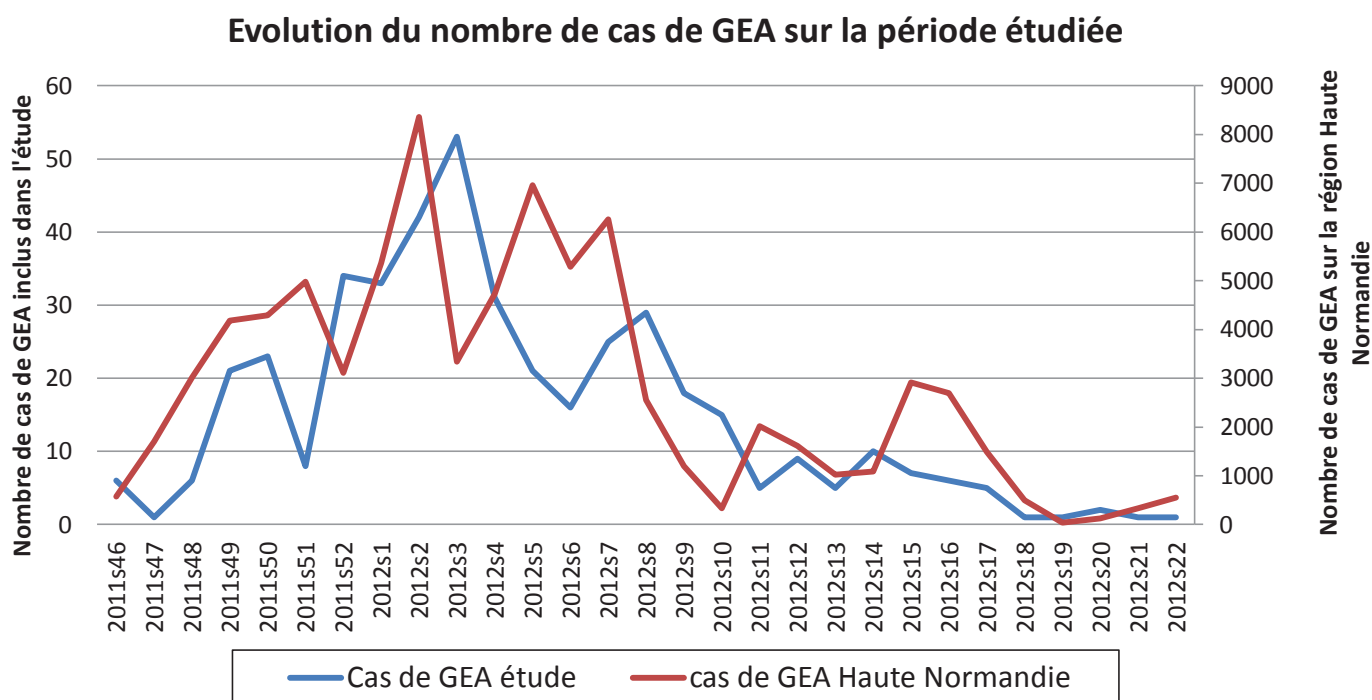


Figure 13 : Evolution du nombre de cas de GEA, sur les quatre officines de l'enquête et sur la région Haute Normandie entre 2011 semaine 46 et 2012 semaine 22.

La figure n°13 montre que la répartition dans le temps des cas de GEA recensés lors de l'étude est proche de ceux comptabilisés sur le plan régional par l'InVS. Les deux courbes ont des profils semblables avec un pic relevé en 2012 semaine 2 pour l'ensemble de la région et 2012 semaine 3 pour notre étude.

Il existe néanmoins quelques différences entre les nombres de cas de GEA observés localement sur un échantillon de quatre pharmacies et ceux recensés globalement sur toute une région, notamment sur les semaines 5, 6 et 7.

III.3.3 Délai entre prescription et délivrance

La figure n°14 représente le décalage entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les témoins :

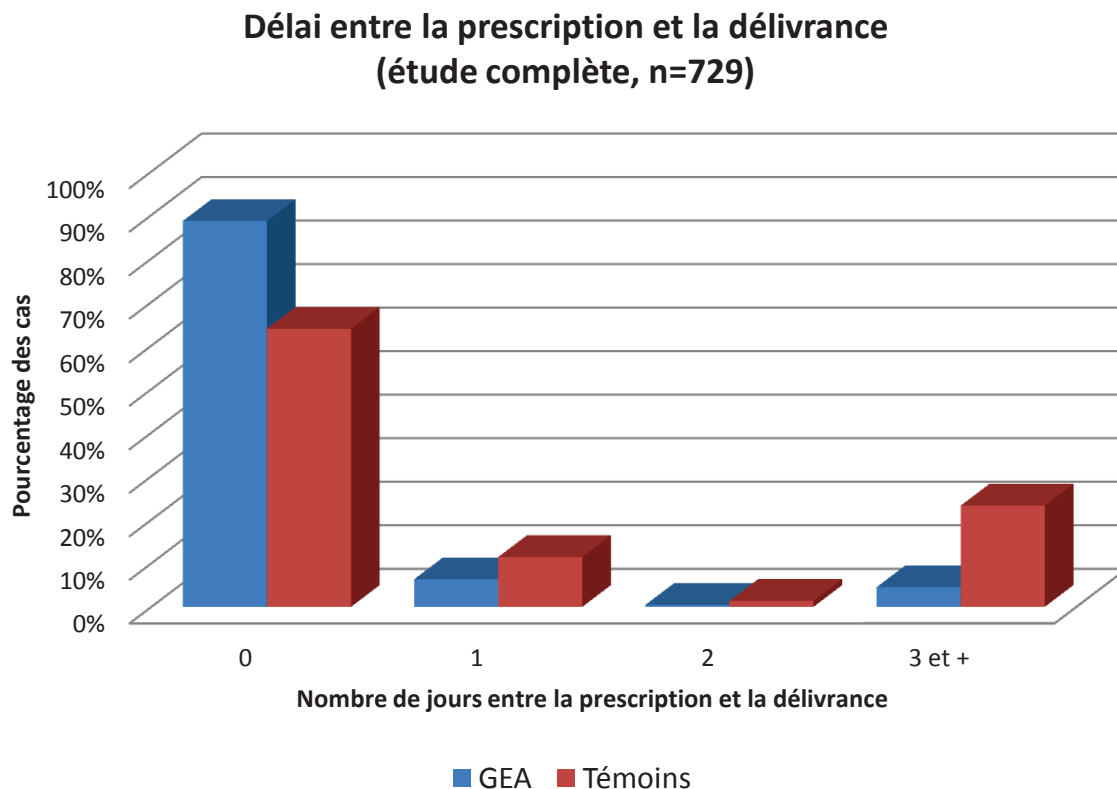


Figure 14: décalage entre la prescription et la délivrance des GEA et des témoins (n=729)

La figure n°14 montre que 88,7% des patients GEA viennent chercher leur traitement à la pharmacie sous 24 heures.

Le délai moyen pour les GEA est de 0,35 jours.

Pour les ordonnances témoins, le décalage moyen est de 7,49 jours, soit un délai moyen bien plus important qui s'explique par le fait que certaines ordonnances témoins sont rédigées pour des traitements chroniques pouvant être renouvelés sur une période pouvant aller jusqu'à un an.

Parmi les porteurs d'ordonnances témoins, 63,9% des patients sont venus chercher leur traitement sous 24 heures.

23,3% des non cas de GEA viennent chercher leur prescription après plus de 48 heures contre seulement 5,0% pour les cas GEA.

La figure n°15 représente le décalage moyen entre la prescription et la dispensation pour les cas de GEA en fonction que celle-ci aient été prescrites en période d'épidémie ou hors période épidémique.

Jours écoulés entre la prescription et la délivrance pour les GEA

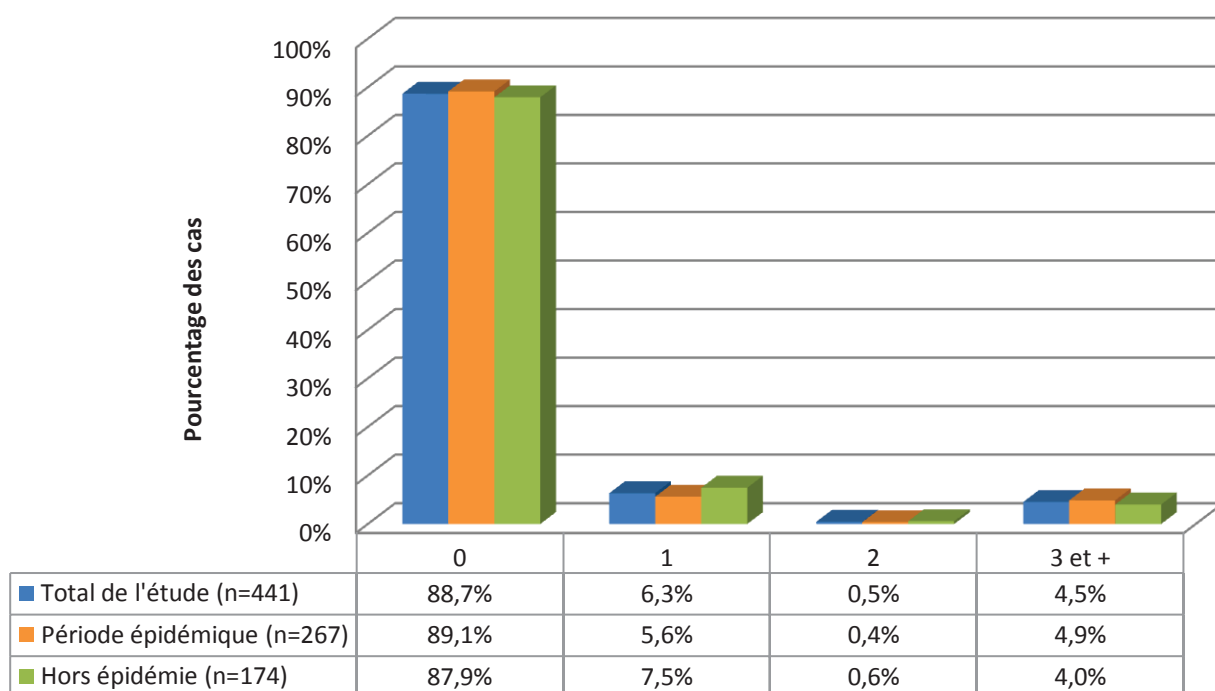


Figure 15 : Décalage entre la prescription et la dispensation pour les ordonnances GEA

Le délai entre prescription et dispensation est sensiblement le même pour une ordonnance de GEA, que celle-ci ai été rédigée en période d'épidémie ou hors période épidémique.

Le décalage moyen pour les GEA en période épidémique est de 0,40 jours et de 0,29 jours hors période épidémique.

III.3.4 Caractéristiques des traitements

→ Fréquence des thérapies

La figure n°16 présente la répartition des thérapies en 2011-2012 pour les GEA et les témoins. Les médicaments non-remboursés sont exclus, les produits microbiens et les antiseptiques intestinaux ne font donc pas partie des calculs.

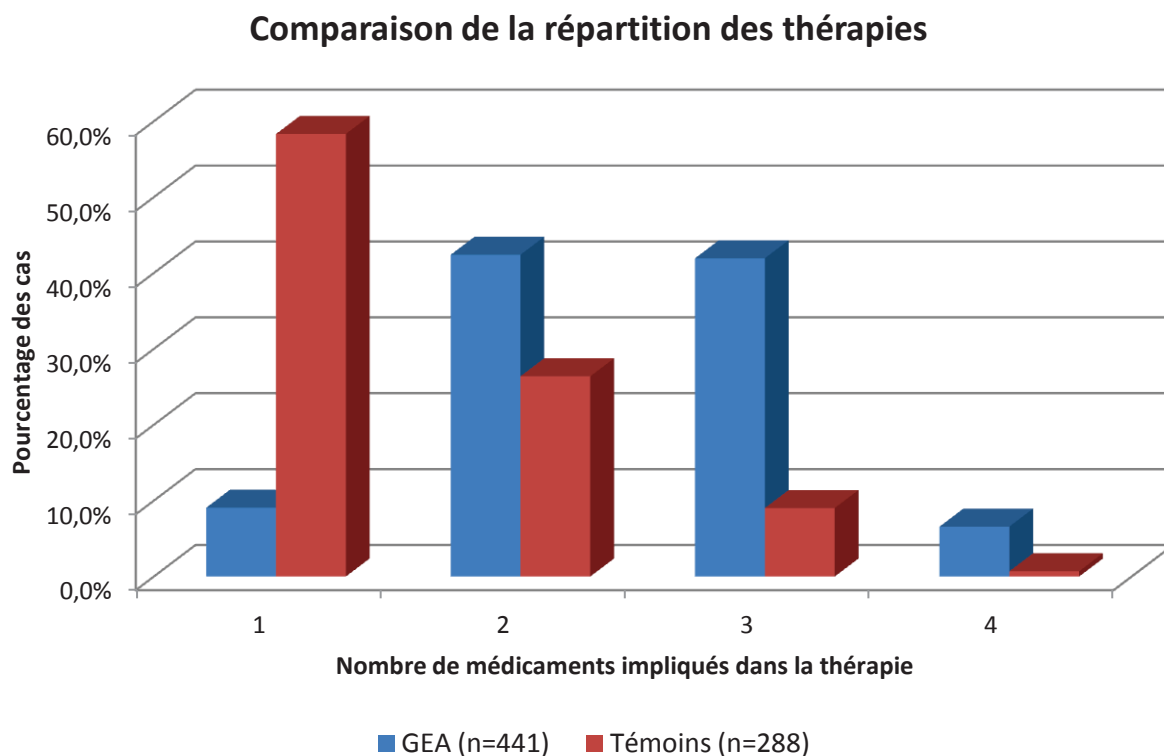


Figure 16 : Fréquence des thérapies en 2011/2012. (n=729)

Une ordonnance prescrite pour un cas de GEA contient en moyenne 2,5 classes de médicaments, une ordonnance prescrite pour un cas témoin en contient en moyenne 1,4 (hors produits non remboursés).

Les cas témoins sont pris en charge par des monothérapies dans 58% des cas, les bithérapies représentent 26% des cas, les trithérapies et quadrithérapies 9,0% et 0,7%.

Les cas de GEA sont majoritairement pris en charge par une bithérapie (42,4%) ou par une trithérapie (42,0%), les monothérapies et quadrithérapies ne représentant que 9,1% et 6,6% des cas de GEA.

La figure n°17 indique le nombre de classes thérapeutiques utilisées pour traiter les cas de GEA. Sur cette figure, une distinction est faite entre les prescriptions rédigées pour une GEA en période épidémique (le plus souvent d'origine virale, en particulier à **rotavirus** ou **norovirus**) et celles rédigées hors période épidémique.

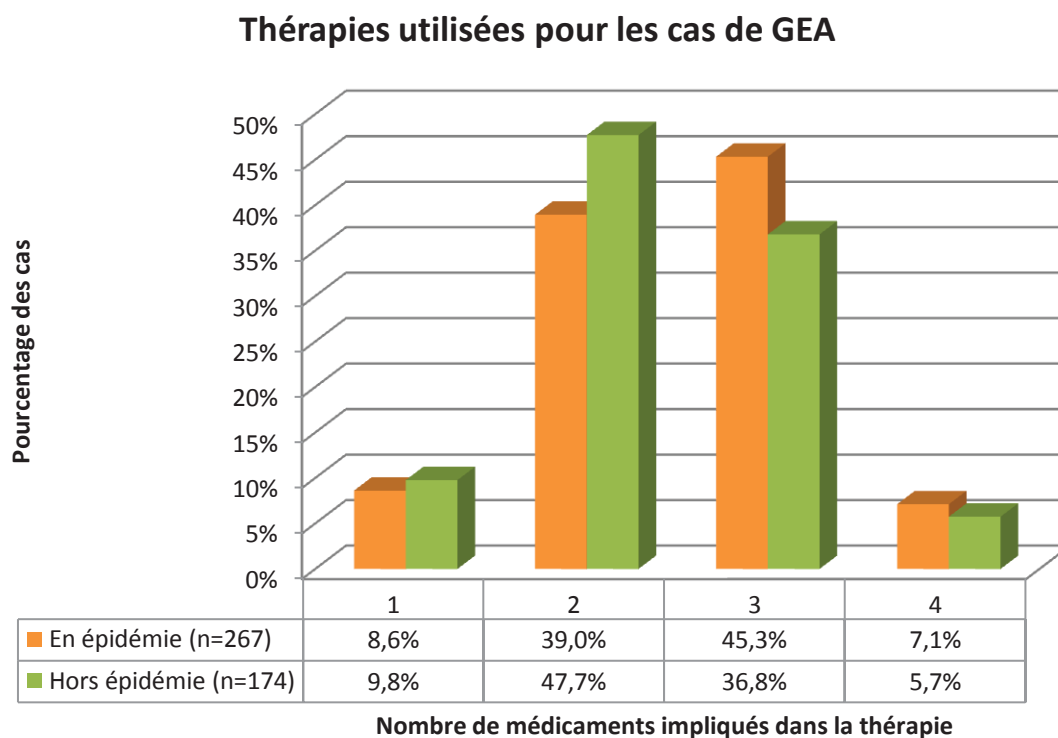


Figure 17 : Fréquence des thérapies pour les GEA en période épidémique et hors épidémie.

Les traitements par monothérapie et quadrithérapie, restent minoritaires (moins de 10%) et non impactés par la survenue d'une épidémie. Les recours aux bithérapies et trithérapies sont les cas les plus fréquents.

Les cas de GEA diagnostiqués en période épidémique et donc probablement lié à un agent viral sont traités pour 45,3% des cas par trithérapie et pour 39,0% des cas par bithérapie.

A l'inverse, les cas de GEA diagnostiqués hors période épidémique sont le plus souvent pris en charge par bithérapie (47,7% des cas) que par des trithérapies (36,8%).

Une ordonnance pour un cas de GEA rédigée en période d'épidémie contient en moyenne 2,51 classes de médicaments et 2,39 classes si elle a été rédigée hors période épidémique.

→ Répartition des classes thérapeutiques

La figure n°18 compare la répartition des classes thérapeutiques entre les cas témoins et les cas de GEA:

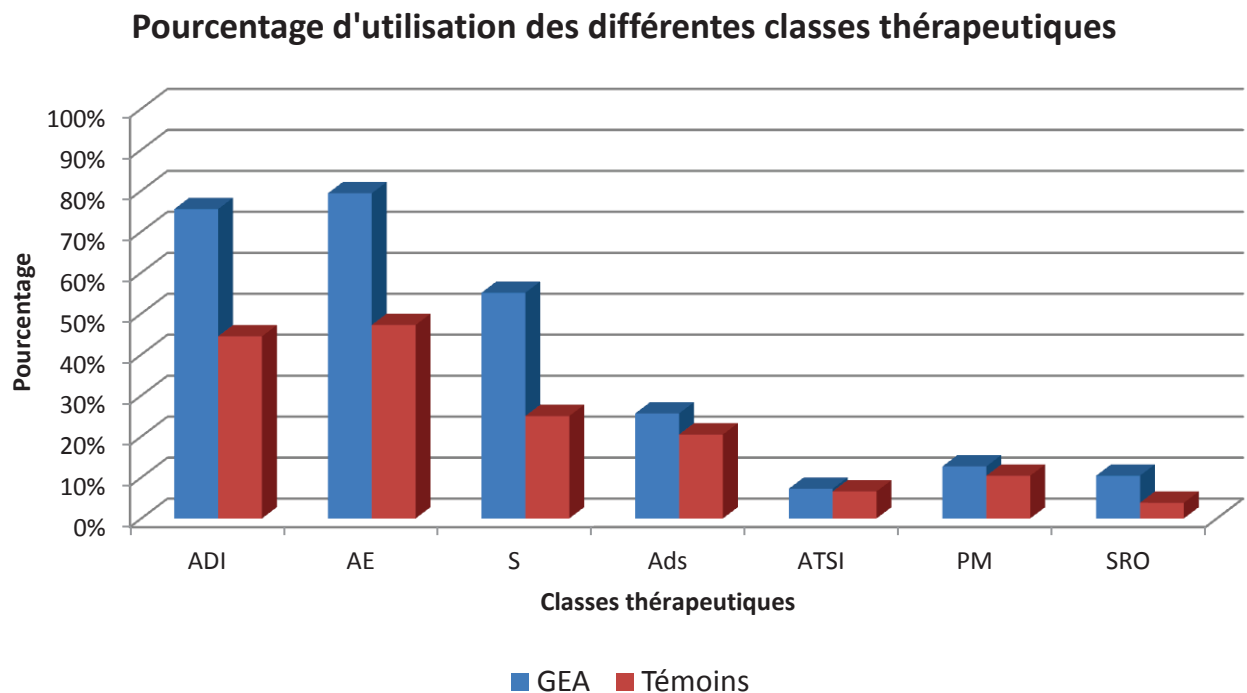


Figure 18 : Comparaison de la fréquence d'utilisation des différentes classes thérapeutiques.

Les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les spasmolytiques sont les classes thérapeutiques les plus utilisées.

75% des cas GEA sont traitées avec un anti-diarrhéique, 79% avec un antiémétique et 55% avec un spasmolytique. Les solutés de réhydratation ne concernent que 46 cas des GEA soit 10%.

Pour les cas témoins, les classes thérapeutiques les plus prescrites sont également les anti-diarrhéiques et les antiémétiques. Les anti-diarrhéiques représentent 44% des cas témoins et les antiémétiques 47%.

La classe des spasmolytiques reste la troisième classe thérapeutique la plus prescrite mais ne concerne plus que 25% des prescriptions pour les cas témoins.

Dans l'ensemble, les classes thérapeutiques sont plus prescrites pour les cas de GEA que pour les non cas, surtout pour les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les spasmolytiques

La figure n°19 indique la fréquence d'utilisation des différentes classes thérapeutiques pour les ordonnances des cas de GEA en distinguant celles émises en période épidémique et celles rédigées hors période épidémique :

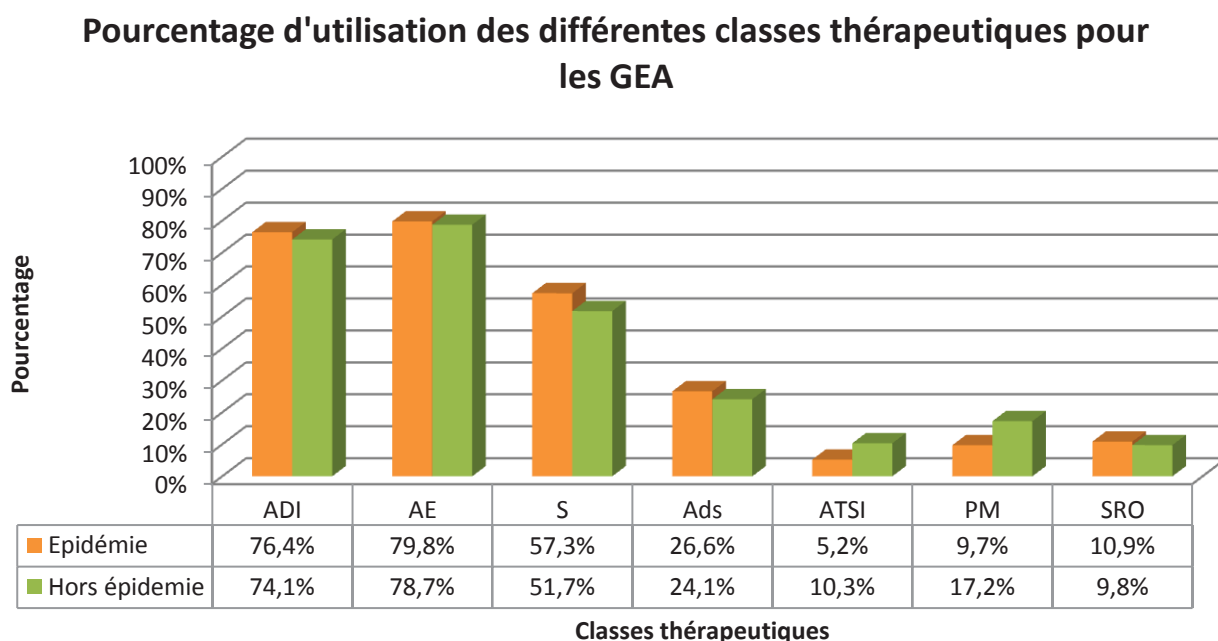


Figure 19 : Fréquence de prescription des différentes classes thérapeutiques pour les cas de GEA en période épidémique et hors épidémie.

De manière indépendante à l'épidémie, les anti-diarrhéiques, les antiémétiques et les antispasmodiques restent les trois classes thérapeutiques les plus prescrites pour traiter les cas de GEA.

Les antiseptiques intestinaux (ATS) sont retrouvés sur 10,3% des ordonnances des cas de GEA en dehors de la période épidémique contre 5,2% des ordonnances pendant l'épidémie.

De même, les produits microbiens (PM), sont présents sur 17,2% des prescriptions des cas de GEA en dehors de la période épidémique contre 9,8% pendant l'épidémie.

→ Étiologie des prescriptions pour les cas témoins

La figure n°20 présente les différentes étiologies des pathologies motivant la prescription de l'ordonnance pour les témoins:

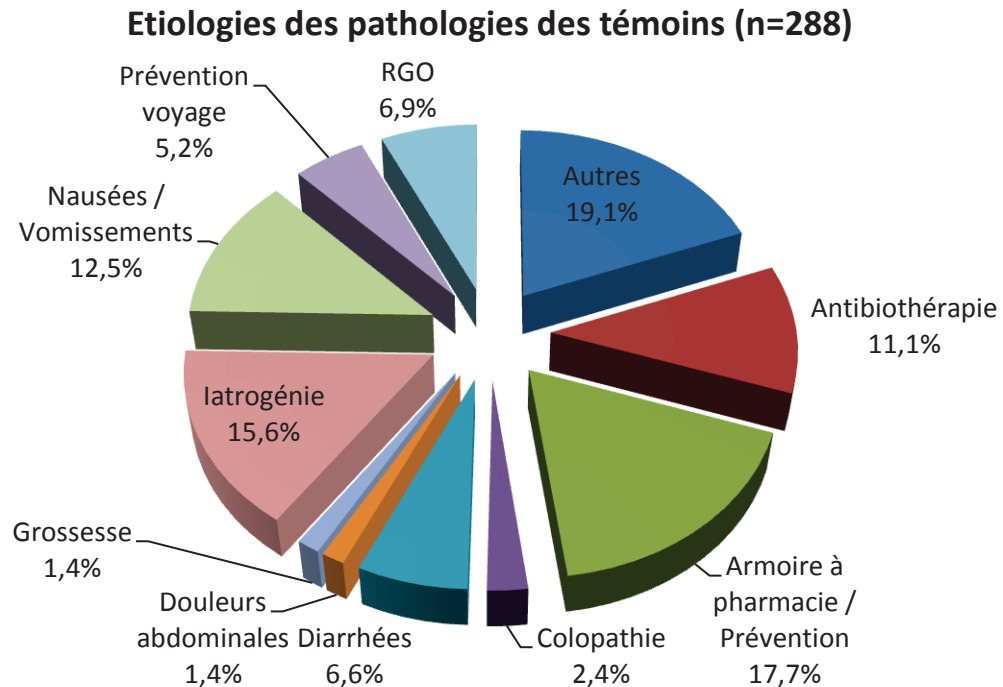


Figure 20 : Étiologies des pathologies des Témoins en 2011-2012 (n= 288)

Une ordonnance dite préventive est destinée à un patient non malade dans l'objectif d'une utilisation différée dans le temps. Ces préventions sont considérées comme la cause la plus fréquente de témoins avec 17,7% des prescriptions.

En deuxième place est retrouvée l'iatrogénie. L'iatrogénie est l'ensemble des conséquences néfastes d'un traitement médical sur l'état de santé d'un individu nécessitant alors l'arrêt du traitement ou la prescription d'un autre traitement pouvant contrer ces effets néfastes. Les personnes âgées sont beaucoup plus touchées du fait d'une polymédication plus fréquente que pour le reste de la population. L'iatrogénie représente 15,6% des prescriptions, ce qui s'explique par le nombre plus important de personnes âgées dans la catégorie témoins (voir Figure 11 : Données démographiques en 2011-2012 (n=729)).

En troisième place, avec 12,5%, sont retrouvées les prescriptions émises pour traiter des symptômes de nausées ou vomissements dans des situations autres qu'au cours d'un diagnostic de cas de GEA par le médecin prescripteur.

En quatrième position des causes de prescriptions témoins, avec 11,1%, se trouve l'antibiothérapie. Les antibiotiques déstabilisent la flore digestive entraînant fréquemment des diarrhées.

Les étiologies « autres » représentent 19% et regroupent notamment : toux glaireuse, stress, indigestion, migraine, anxiété, vertiges, étiologie inconnue...

→ Etiologie des témoins faux positifs selon l'algorithme

Un « Faux positif » est une prescription témoin détectée, à tort, comme GEA par l'algorithme, diminuant ainsi la spécificité de l'indicateur. Sur la totalité de notre échantillon, 89 ordonnances sont des faux positifs. Il est intéressant de connaître l'étiologie de ces faux positifs afin d'améliorer les performances de l'indicateur. Ces informations sont regroupées sur la figure n°21 :

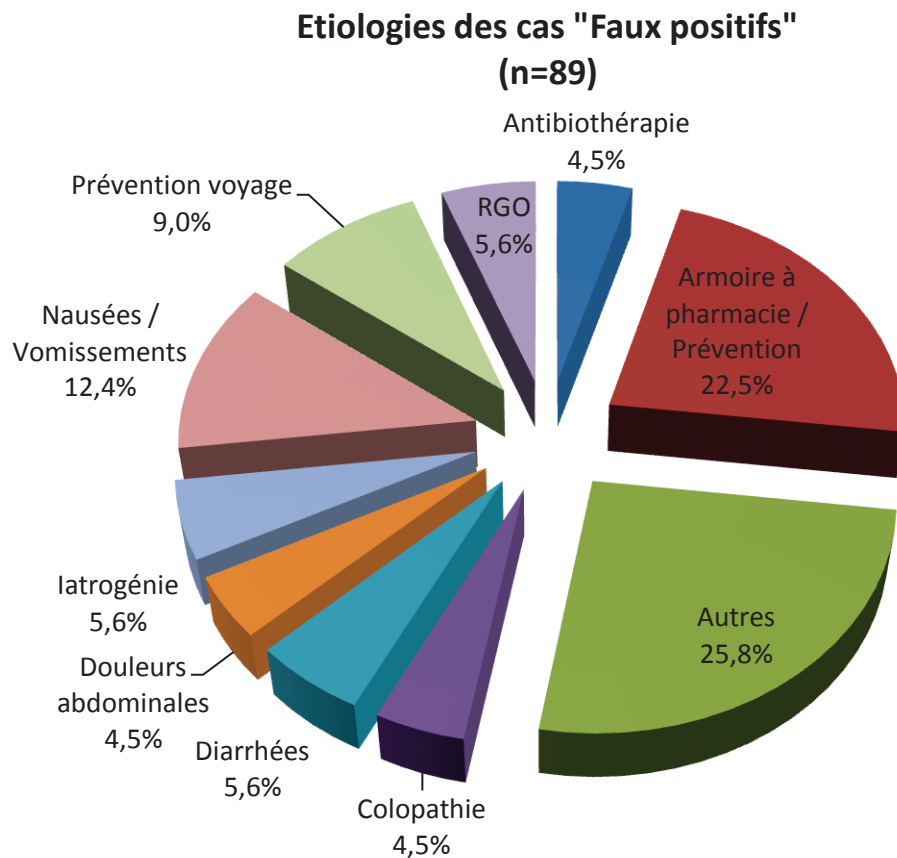


Figure 21 : Etiologies des cas « faux positifs » (n=89)

Les principales causes de prescriptions détectées comme faux positifs sont celles émises à titre préventif ou pour constituer une armoire à pharmacie, donc dans une démarche d'anticipation d'une éventuelle utilisation future et pour se prémunir en cas de survenue de GEA. Ces ordonnances représentent 22,5% des cas de faux positifs alors qu'elles ne constituent que 17,7% des prescriptions pour la totalité des témoins.

Autre forme d'ordonnances émises à titre préventif, celles rédigées pour les voyageurs qui partent dans des pays étranger avec un fort risque de contamination par des agents infectieux responsable de GEA (le plus souvent d'origine bactérienne). Ces ordonnances représentent 9,0% des cas de faux positifs (et 5,2% des prescriptions pour la totalité des témoins).

Les étiologies « autres » représentent un quart des cas de faux positifs et regroupent notamment : rectocolite hémorragique, toux glaireuse, stress, migraine, étiologie inconnue...

En période épidémique, parmi les 146 ordonnances collectées comme « témoins », 56 (soit 38%) sont traitées comme « cas de GEA » par l'indicateur et constituent donc des faux positifs. En dehors de la période épidémique, les faux positifs ne représentent plus que 23% du nombre de cas témoins.

Les figures n°22 et 23 montrent l'étiologie des ordonnances classées « faux positifs » en distinguant ceux survenus en période d'épidémie et hors période épidémique :

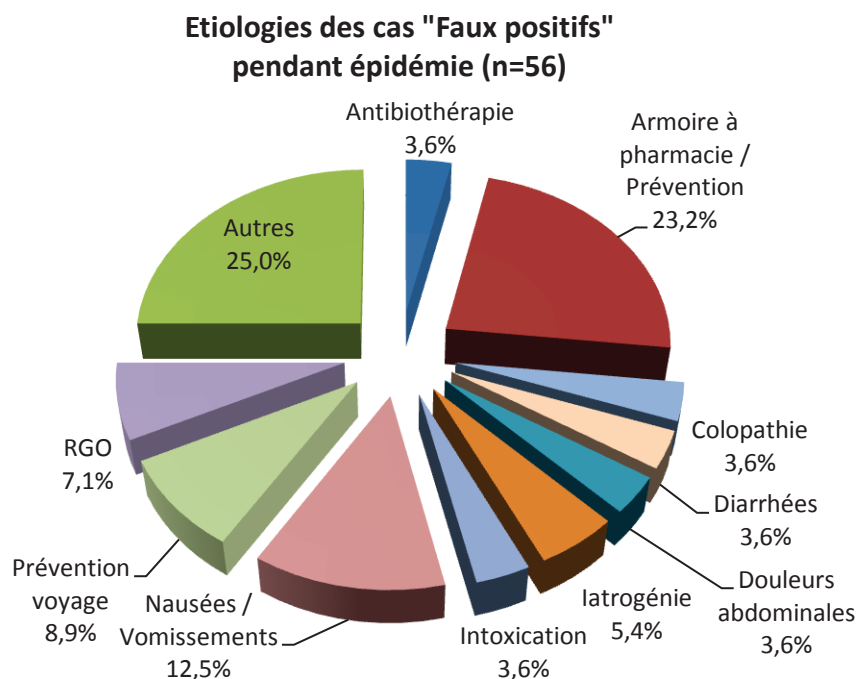


Figure 22 : Etiologie des « faux positifs » en période d'épidémie (n=56)

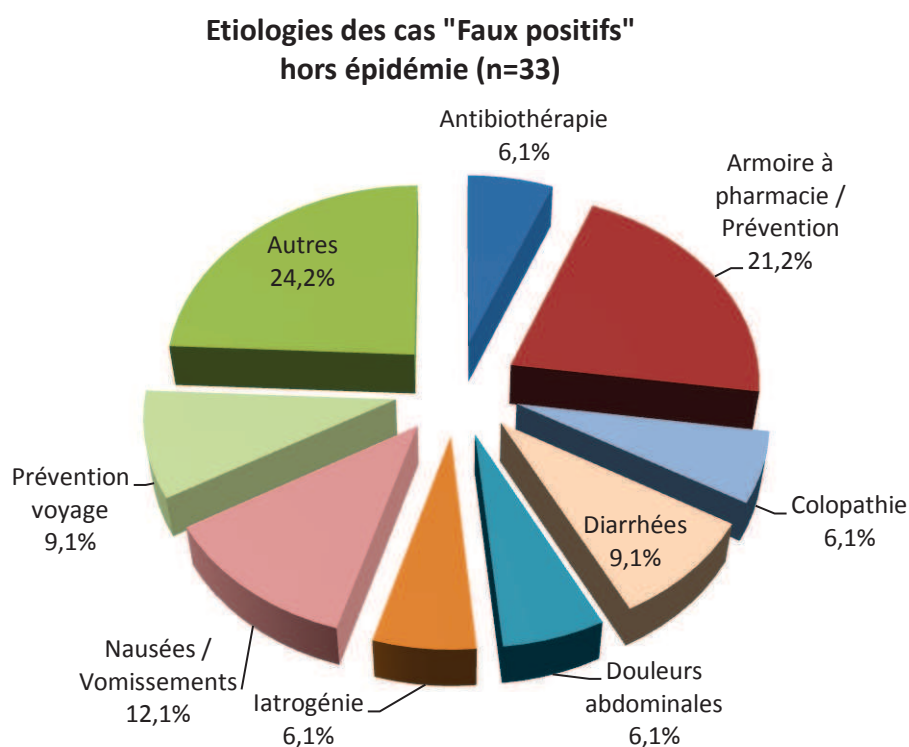


Figure 23 : Etiologie des « faux positifs » hors période d'épidémie (n=33)

III.3.5 Sensibilités et spécificités de l'algorithme InVS

La sensibilité et la spécificité de l'algorithme de l'InVS ont été déterminées à partir de l'échantillon de 2011-2012.

Le tableau n°4 permet de calculer la sensibilité et la spécificité :

	Cas de GEA	Témoins	Total
GEA selon l'algorithme	400	89	489
Témoins selon l'algorithme	41	199	240
Total	441	288	729

Tableau 4 : Tableau de calcul de la sensibilité et la spécificité pour l'étude de 2011-2012

→ La sensibilité pour l'étude de 2011-2012 est calculée à **0,91** et la spécificité à **0,69**.

Afin de répondre à la question de l'homogénéité de la performance de l'algorithme sur la détection des cas de GEA pendant et en dehors de la période d'épidémie, les mesures de sensibilité et de spécificité ont été calculées pour ces deux périodes distinctes :

Le tableau n°5 permet de calculer la spécificité et la sensibilité de l'indicateur pour les ordonnances collectées en période d'épidémie :

	Cas de GEA	Témoins	Total
GEA selon l'algorithme	238	56	294
Témoins selon l'algorithme	29	90	119
Total	267	146	413

Tableau 5 : Tableau de calcul de la sensibilité et la spécificité pour la période épidémique

→ Pour la période d'épidémie, la sensibilité est de **0,89** et la spécificité de **0,62**.

Le tableau n°6 permet de calculer la spécificité et la sensibilité de l'indicateur pour les ordonnances collectées en dehors de la période épidémique:

	Cas de GEA	Témoins	Total
GEA selon l'algorithme	162	33	195
Témoins selon l'algorithme	12	109	121
Total	174	142	316

Tableau 6 : Tableau de calcul de la sensibilité et la spécificité pour la période hors-épidémie

→ Pour les ordonnances collectées en dehors de la période épidémique, la sensibilité est de **0,93** et la spécificité de **0,77**.

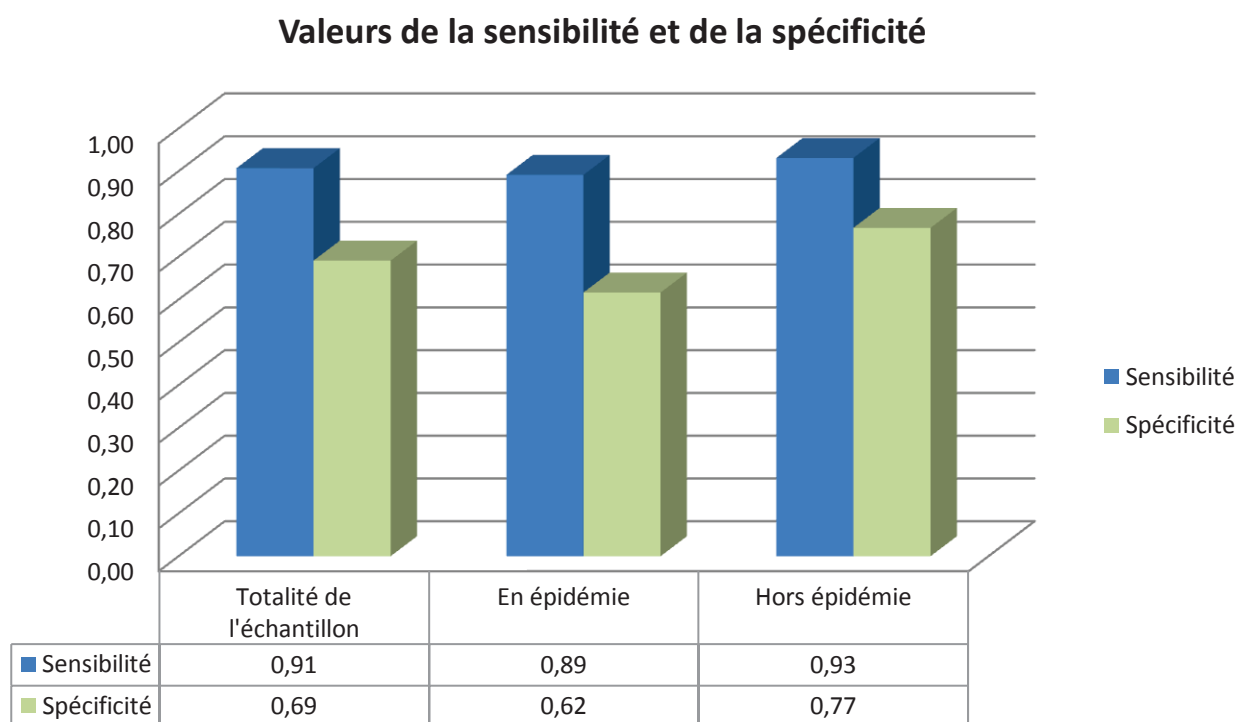


Figure 24 : Valeurs de la sensibilité et de la spécificité pour l'étude 2011-2012

→ **Un test statistique, le Khi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de sensibilité entre les deux périodes étudiées est significative.**

L'hypothèse nulle (H0) est que la sensibilité de l'algorithme à détecter les cas de GEA n'évolue pas de manière significative avec la survenue d'une épidémie saisonnière.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la sensibilité de l'algorithme en période épidémique et hors épidémie.

Tableau de contingence :

	Cas de GEA pendant l'épidémie	Cas de GEA hors épidémie	Total
GEA selon l'algorithme	238 (242,2)	162 (157,8)	400
Témoins selon l'algorithme	29 (24,8)	12 (16,2)	41
Total	267	174	441

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus E, ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés O.

Tableau 7 : Tableau de contingence (sensibilité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 1,96$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Au risque α de 5%, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. La capacité de l'algorithme à détecter un cas de GEA n'est pas significativement différente entre les deux périodes étudiées. **La sensibilité de l'indicateur ne varie donc pas significativement entre la période épidémique et la période hors-épidémie.**

→ **Un test statistique, le khi-2, est réalisé afin de vérifier si la différence de spécificité entre les deux périodes étudiées est significative.**

L'hypothèse nulle (H0) est que la spécificité de l'algorithme à exclure les non cas de GEA n'évolue pas de manière significative avec la survenue d'une épidémie saisonnière.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la spécificité de l'algorithme en période épidémique et hors épidémie.

Tableau de contingence :

	Témoins pendant l'épidémie	Témoins hors épidémie	Total
GEA selon l'algorithme	56 (45,1)	33 (43,9)	89
Témoins selon l'algorithme	90 (100,9)	109 (98,1)	199
Total	146	142	288

Les nombres entre parenthèses dans le tableau sont les nombres de cas attendus E, ceux figurant sans parenthèse sont les nombres de cas observés O.

Tableau 8 : Tableau de contingence (spécificité).

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} = 7,70$$

$$\text{Khi2 (1 ddl, } \alpha=5\%) = 3,84 < \chi^2$$

Au risque α de 5%, on rejette l'hypothèse nulle. La capacité de l'algorithme à détecter un témoin (ou exclure un non cas de GEA) est significativement différente entre les deux périodes étudiées. **La spécificité de l'indicateur est donc significativement moins bonne pendant la période épidémique qu'en dehors de la période d'épidémie.**

IV. DISCUSSION

L'étude conduite au cours de ce travail de thèse est réalisée sur quatre pharmacies d'officine de l'agglomération rouennaise, durant une période allant du 14 novembre 2011 au 31 mai 2012 et regroupe un total de 729 ordonnances.

Un des objectifs de cette étude est d'évaluer la performance de l'algorithme de l'InVS durant la période d'épidémie hivernale d'origine virale. Les informations données par la CIRE Normandie ont été utilisées pour déterminer les limites de cette période. (33)

L'échantillon a ainsi été découpé en deux périodes, l'une correspondant aux ordonnances collectées en dehors de la période d'épidémie, elle est constituée de 316 sujets dont 174 cas de GEA et l'autre aux ordonnances collectées en période épidémique, composé de 413 sujets dont 267 cas de GEA attribuables aux infections virales, essentiellement à rotavirus et norovirus.

L'hiver 2011/2012 a la particularité de présenter un pic épidémique peu prononcé, avec une incidence maximale estimée à 300 cas pour 100 000 habitants sur le plan national, alors qu'il est en général d'environ 500 cas pour 100 000 habitants.

Le phénomène est sûrement lié à un hiver plus doux puisque les infections virales arrivent généralement avec la vague de froid, ou à un agent viral moins virulent de par une variation des géotypes (pour rotavirus) et génogroupes (pour norovirus) circulants cette année.

Les modalités de prise en charge des GEA ne varient que très peu entre la période hors épidémie et la période épidémique :

Pour traiter un cas de GEA survenu durant la période épidémique, les médecins prescripteurs ont eu plus souvent recours aux trithérapies (45%) qu'aux bithérapies (39%). En dehors de la période épidémique, le recours aux bithérapies est plus fréquent, avec 48%, contre 37% pour les trithérapies. Une ordonnance pour un cas de GEA émise en période épidémique contient en moyenne 2,5 classes thérapeutiques et 2,4 pour une ordonnance émise hors période épidémique.

Si les produits microbiens (PM) et les antiseptiques intestinaux (ATSI), sont inclus, la moyenne est alors de 2,66 classes thérapeutiques par ordonnance de GEA, indépendamment de l'épidémie.

La nature des médicaments prescrits pour traiter les cas de GEA est sensiblement la même hors période épidémique que pendant l'épidémie.

Les antiémétiques est la classe thérapeutique la plus utilisée (80% et 79% des cas en période épidémique et hors épidémie), juste devant les anti-diarrhéiques (76% et 74% des cas), suivis des spasmolytiques (57% et 52% des cas) sans différence entre les deux périodes.

Les antiseptiques intestinaux (ATSI) sont retrouvés sur 5% des ordonnances de GEA pendant l'épidémie et 10% des ordonnances de GEA hors épidémie. Les produits microbiens (PM) sont retrouvés sur respectivement 10% et 17% de ces ordonnances. La fréquence d'utilisation de ces deux classes est plus importante en dehors de la période épidémique.

Ces deux classes thérapeutiques ont plus leur place dans le traitement des GEA d'origines bactériennes que virales de par leurs modes d'action. Cette différence de fréquence de prescription entre les deux périodes est donc tout à fait cohérente avec l'étiologie essentiellement virale des cas de GEA en période épidémique.

Cette étude montre également qu'il y a peu de différence de délai entre la prescription et la délivrance des ordonnances de GEA puisque pendant les deux périodes étudiées, l'ordonnance est le plus souvent délivrée le jour même de sa prescription ; dans 89% des cas de GEA pendant l'épidémie et 88% des cas en dehors de l'épidémie.

S'il n'y a pas de différence entre les modalités de prise en charge des cas de GEA par les prescripteurs et pas de différence de comportement du porteur de l'ordonnance entre les deux périodes étudiées, il est logique que l'indicateur présente une sensibilité, c'est-à-dire une capacité à détecter les cas de GEA, similaire pendant la période épidémique ($se = 0,89$) et en dehors de la période épidémique ($se = 0,93$).

L'étude révèle cependant que la spécificité de l'algorithme, c'est-à-dire sa capacité à ne pas détecter les non cas de GEA, est d'une part, moins bonne que la sensibilité (spécificité = 0,69), et d'autre part, significativement différente entre les deux périodes étudiées.

En période épidémique, la spécificité de l'indicateur est de 0,62 et de 0,77 en dehors de la période d'épidémie.

Les résultats de cette étude indiquent que la spécificité de l'algorithme est fluctuante au cours du temps, avec un indicateur qui est significativement moins spécifique en période d'épidémie.

Ce résultat semble indiquer que les ordonnances de témoins collectées au cours de l'étude ne constituent pas une sorte de « bruit de fond » constant mais présentent des différences selon qu'elles aient été collectées en période d'épidémie ou hors période épidémique.

La recherche de l'étiologie des cas de « faux positifs », montre que les traitements de prévention (que ce soit pour reconstituer le stock d'une armoire à pharmacie ou prescrits dans le cadre d'un voyage à l'étranger), représentent une part importante du total des faux positifs (31,5%) et constituent une situation limite pour l'indicateur.

Ils sont difficiles à différencier d'une GEA du fait de caractéristiques proches, et sont principalement exclues par le critère de décalage entre la prescription et la délivrance. Ainsi, les patients atteints d'une pathologie aiguë comme la GEA présenteront rapidement leur ordonnance à la pharmacie pour soulager leurs symptômes, tandis que les patients porteurs d'une ordonnance dite préventive n'auront pas la même hâte.

En effet, sur la totalité de la période étudiée, ont été collectées 66 ordonnances préventives dont 28 (44%) détectées comme GEA par l'indicateur.

Parmi ces 66 ordonnances préventives, 39 (soit 59%) ont été rédigées pendant la période épidémique, dont 29 afin de constituer ou reconstituer un stock.

Ces ordonnances, dites préventives, représentent 27% du nombre de cas témoins en période d'épidémie contre 19% en dehors de l'épidémie.

Cette plus grande fréquence de prescription d'ordonnances préventives en période épidémique peut en partie expliquer la différence de spécificité de l'indicateur entre les deux périodes étudiées.

Certaines de ces ordonnances classées comme « préventives » sont destinées à des patients souhaitant reconstituer leur stock de médicaments utilisés quelques jours plus tôt pour le traitement en automédication d'un cas de GEA ou pour la constitution de leur stock en vu d'une utilisation future en automédication en cas de survenue d'un cas de GEA. Certaines de ces ordonnances classées « préventives » pourraient donc être assimilés indirectement aux cas de GEA.

V. CONCLUSION

Les virus sont les principaux responsables de gastro-entérites aiguës en France, principalement pendant la période hivernale, de novembre à mars, avec un pic épidémique survenant généralement au cours des mois de décembre et janvier.

Les principaux agents viraux impliqués sont le rotavirus, qui touche essentiellement les plus jeunes avec une incidence maximale chez les enfants âgés de 0 à 24 mois et le norovirus dont la symptomatologie est généralement plus légère, mais qui touche toutes les populations et les collectivités. D'autres agents viraux, comme les Adénovirus entériques, les Astrovirus ou d'autres virus moins fréquents, peuvent également être responsables de cas de GEA.

Face à cette épidémie hivernale d'origine virale, l'indicateur de l'InVS présente une sensibilité élevée (0,91) et qui n'est pas modifiée par celle-ci. Cette performance constante s'explique par des pratiques médicales et un comportement du patient semblables entre les deux périodes.

L'algorithme est cependant moins performant quand il s'agit de ne pas détecter les non-cas de GEA. La spécificité de l'indicateur sur l'ensemble de l'échantillon est de 0,69, avec une différence significative entre la période épidémique où elle est de 0,62 et en dehors de l'épidémie où elle est de 0,77.

L'indicateur semble être mis en difficulté par les ordonnances dites « préventives » du fait de caractéristiques similaires à celles des prescriptions de traitements de cas de GEA.

Le nombre plus important de ces prescriptions en période d'épidémie contribue à expliquer la moins bonne spécificité de l'indicateur pendant l'épidémie hivernale qu'en dehors de la période épidémique.

L'indicateur de l'InVS apparaît donc comme étant un outil performant pour la détection des cas de GEA à partir des données de remboursement des médicaments, même si sa spécificité se trouve diminuée en période d'épidémie hivernale d'origine virale.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages et articles

- (1) L. Beaugerie. Épidémiologie des diarrhées aiguës en France. *Hépatogastro*. 2000, 7, (4): 255-61.
- (3) F. Bounoure, P. Beaudeau, D. Mouly, M. Skiba, M. Lahiani-Skiba. Syndromic surveillance of acute gastroenteritis based on drug consumption, *Epidemiol. Infect.*, Page 1 of 8. Cambridge University Press 2010 doi:10.1017/S095026881000261X
- (5) Goodgame RW. Viral causes of diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:779–795
- (6) S. Alain, F. Denis. Épidémiologie des diarrhées infectieuses en France et en Europe, *Archives de pédiatrie* 2007, 14, 132-134
- (7) D. Carré. Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies. *EMC-Chirurgie 1* (2004) 493–532
- (8) F. Huet, M. Chouchane, C. Cremillieux. Etude épidémiologique prospective de la gastroentérite à rotavirus en Europe, (étude REVEAL). 2008
- (9) M. Lorrot, F. Bon, K. Balay, E. Marc, F. Moulin, P. Lebon, P. Pothier, D. Gendrel. Rotavirus : quels géotypes en France et dans le monde? *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 838–840
- (10) RF. Bishop, GP Davidson, IH Holmes, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3
- (11) M. Soriano-Gabarro, J. Mrukowicz, T. Vesikari, et al. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 suppl):S7–11
- (12) C. Doit, P. Mariani-Kurkdjian, A. Bourrillon, E. Bingen. Gastroentérites à rotavirus dans un hôpital pédiatrique au cours de cinq années consécutives. *Archives de Pédiatrie*, Volume 14, Issue 12, Pages 1465-1467
- (13) Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS, et al. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988;26:1513-8
- (14) M. Lorrot, H. Benhamadouche-Casari, M. Vasseur. Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus. *Virologie* 2005, 9 : 9-18
- (15) H Mellies, PY Boelle, S Baron, et al. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *BEH* 2005;25:175-6
- (16) F. Huet, FA. Allaert, A. Trancart, H. Miadi-Fargier, M. Trichard, N. Largeron. Evaluation du coût de la prise en charge pédiatrique des gastroentérites aiguës à rotavirus. *Archives de Pédiatrie*, Volume 15, Issue 7, Pages 1159-1166
- (17) E. Kohli, F. Bon, K. Balay, P. Pothier. Les calicivirus humains, une cause majeure de gastroentérite aiguë. *Virologie* 2005; 9 : 93-106
- (18) F. Bon, K. Ambert-Balay, H. Giraudon, et al. Molecular epidemiology of caliciviruses detected in sporadic and outbreak cases of gastroenteritis in France from December 1998 to February 2004. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4659-64

- (19) KY Green, RM Chanock, AZ Kapikian. Human caliciviruses. *Fields virology*. Philadelphia : LWW, 2001 ; vol 1
- (20) RL Atmar, MK. Estes. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:15–3
- (21) B. Rockx, M. De Wit, H. Vennema, et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35:246-53
- (22) P. Pothier, laboratoire de virologie, CHU de Dijon. [Virologie. Volume 8, Numéro 6, 435-43, nov.-décembre 2004, Revue](#)
- (23) M El Bakkouri, C MS Fabry, P Fender, G Schoehn. Structure des adénovirus. [Virologie. Volume 12, Numéro 4, 275-92, Juillet-août 2008, revue](#)
- (24) N. Durepaire, MP Pradie, MC Ploy, et al. Les adrnovirus dans les prélèvements de selles en milieu hospitalier. Comparaison avec les principaux agents de gastroentérites (rotavirus, campylobacter, salmonella). *Pathol Biol* 1995;43:601-10
- (25) R. Childai-Brachet, F. Bon, L. Toubiana, et al. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4266-72
- (26) CR. Madeley, BP. Cosgrove. Letter: 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 1975;2:451-2.
- (27) O. Traoré, G. Belliot, S. Monroe, H. Laveran. Les astrovirus humains. [Virologie. Volume 2, Numéro 1, 33-9, Janvier - Février 1998, Revues](#)
- (28) EL. Ford-Jones, CM. Mindorff, R. Gold, et al. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am J Epidemiol* 1990; 131:711-8
- (29) M. Farthing, G. Lindberg, P. Dite, I. Khalif, E. Salazar-Lindo, B.S. Ramakrishna, K. Goh, A. Thomson, A.G. Khan. Recommandations pratiques de L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie: Diarrhée aiguë. Mars 2008
- (30) F. Lekchine. Toxi-infection alimentaire collectives (TIAC). MDO 2003
- (31) Van Cauteren, étude InVS 2011, épidémiol. Infect. 2011
- (33) Cire Normandie. Point épidémiologique n°3 du 24/05/12
- (34) S. Bruley des Varannes, P. Ducrotté, L. Bueno. Profil symptomatique et modalités de prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'adulte en médecine générale. *Presse Med.* 2009; 38: 177–184
- (36) Martinot A. Le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson : des pratiques encore trop éloignées des recommandations, *Archives de pédiatrie* 2004, 11, 895-897
- (40) Petit A. Utilisation des médicaments pour un suivi épidémiologique des gastro-entérites aiguës chez les enfants de moins de cinq ans. 2005, Thèse d'exercice Pharmacie –Rouen

Documents sur internet

- (2) Site Internet de l’Institut de Veille Sanitaire, www.invs.sante.fr
- (4) Site Internet de la Société Nationale Française de Gastroentérologie, www.snfge.asso.fr
- (32) Site Internet du réseau Sentinelles, www.sentiweb.org
- (35) Site Internet de l’Organisation Mondiale de la Santé, www.who.int/fr
- (37) Site Internet Thériaque, www.theriaque.org
- (38) Site Internet de la Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr
- (39) Site Internet du Ministère de la Santé et de la solidarité, www.sante.gouv.fr
- (41) Nombre d’habitants par commune : <http://www.toutes-les-villes.com/>
- (42) Taux de chômage : <http://www.journaldunet.com/management/ville> (source: Insee)
- (43) Niveau de vie et revenu moyen par ménages : <http://www.salairemoyen.com/>

Autres

Vidal 2012. Ed du Vidal

Dorosz 2011. Ed Maloine

Nom – Prénom de l'étudiant : *Paul Morel*

Nom du Président du Jury : *Docteur Malika Skiba*

Date de soutenance de la thèse : *le 31 Octobre 2011*

Mention :

VU, le Président de Jury,

**VU, le directeur de la Section pharmacie-Rouen
de l'U.F.R. Médecine – Pharmacie de ROUEN**

VII. RESUME

Chaque hiver, en France, survient avec la vague de froid une épidémie de gastro-entérites aiguës (GEA) causée essentiellement par des virus des genres rotavirus et norovirus.

Pour assurer le suivi épidémiologique des cas de GEA, l'institut de veille sanitaire (InVS), utilise un algorithme de détermination des cas / non cas qui, à partir des données des remboursements de médicaments de la CNAM, applique une série de tests discriminant si une prescription a été rédigée dans le but de traiter une GEA ou non.

Cette thèse avait pour objectif de décrire les principaux agents viraux responsables des GEA, de préciser leur prise en charge et d'étudier la performance de l'indicateur de l'InVS face à une épidémie d'origine virale.

Cette étude a rassemblé un échantillon de 729 ordonnances dont 413 collectées pendant l'épidémie hivernale et 316 hors épidémie.

Parmi ces ordonnances, 441 correspondaient à une GEA et 288 à des prescriptions témoins.

Les résultats indiquent que les modalités de prise en charge des GEA sont sensiblement identiques pendant l'épidémie d'origine virale et en dehors de l'épidémie.

L'indicateur utilisé par l'InVS présentait une sensibilité de 0,91 assurant une bonne détection des cas de GEA, avec un comportement constant en période épidémique.

La spécificité de l'indicateur sur l'ensemble de l'échantillon étudié était de 0,69 avec une différence de performance entre la période épidémique (spécificité = 0,62) et hors épidémie (spécificité = 0,77). Ce résultat s'explique par la difficulté de l'indicateur à différencier les ordonnances préventives du fait de caractéristiques similaires.

Le nombre de ces ordonnances, plus important en période épidémique, contribue à expliquer la différence de performance de l'indicateur entre les deux périodes.

Mots Clés :

Gastro-entérite	Rotavirus
Algorithme	Norovirus
Médicament	Epidémie